

**Elektrophoretische Serumeiweißveränderungen
und Häufigkeitsverteilung des M-Gradienten
bei Paraproteinämien**

Vassiliki Tsirimbas

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0073

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwieglk

ELEKTROPHORETISCHE SERUMEIWEISSVERÄNDERUNGEN UND HÄUFIG-
KEITSVERTEILUNG DES M-GRADIENTEN BEI PARAPROTEINÄMIEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Vassiliki Tsirimbas

aus Athen

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Fragestellung</u>	4
3. <u>Methodik</u>	5
3.1. Gesamteiweiß	5
3.2. Papierelektrophorese	5
3.3. CAF-Elektrophorese	5
3.4. Immunelektrophorese	7
3.5. Statistische Berechnungen	8
4. <u>Untersuchungsgut</u>	9
5. <u>Ergebnisse</u>	11
5.1. Quantitative Eiweißveränderungen	11
5.1.1. Gesamteiweiß	11
5.1.2. Konzentration von Albumin, Alpha ₁ - und Alpha ₂ -Globulinen	13
5.1.3. Konzentration des M-Gradienten	16
5.1.3.1. Vergleich der Papier- und Cellulose- Acetat-Folien-Elektrophorese	17
5.2. Die elektrophoretische Häufigkeits- verteilung des M-Gradienten bei Paraproteinämien	19
5.2.1. IgG-Paraproteinämie	21
5.2.2. IgA-Paraproteinämie	21
5.2.3. IgM-Paraproteinämie	22
5.3. Untersuchung der elektrophoretischen Verteilungskurven der Paraproteine auf Normalität	24
5.3.1. Paraproteinämien	24
5.3.1.1. IgG-Paraproteinämie	24

	Seite
5.3.1.2. IgA-Paraproteinämie	25
5.3.1.3. IgM-Paraproteinämie	25
5.4. Häufigkeits- und Altersverteilung der Paraproteinämien	27
5.4.1. Häufigkeitsverteilung der Paraproteinämien	27
5.4.2. Altersverteilung der Paraproteinämien	29
6. <u>Diskussion</u>	33
6.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Paraproteinämien	33
6.2. Elektrophoretische Serumeiweiß- veränderungen bei Paraproteinämien	34
6.3. Häufigkeit, Kappa-Lambda-Verteilung und elektrophoretische Mobilität der verschiedenen Paraproteinämieklassen	39
7. <u>Zusammenfassung</u>	51
8. <u>Literaturverzeichnis</u>	55

1. EINLEITUNG

Von den verschiedenen in der Medizin angewandten Blut-chemischen Untersuchungsmethoden nimmt die Untersuchung des Eiweißspektrums eine zentrale Stellung ein. Dies um so mehr, als einerseits bei verschiedenen Krankheiten sekundär charakteristische Eiweißveränderungen auftreten, welche diagnostisch verwertbar sind; andererseits primäre Veränderungen gewisser Proteine definierte Krankheitsbilder verursachen. Die klinisch-diagnostische Bedeutung der elektrophoretischen Analyse der Serumproteine wurde erstmals von TISELIUS (1937) (229) erkannt und ist erst 1950 durch die Einführung der Papierelektrophorese (GRASSMAN, HANNIG, KNEDEL) (69) in der klinischen Praxis anwendbar geworden.

Später wurde (215) durch die Verwendung von Cellulose-Azetat-Folien (CAF) als Trägermedium eine vereinfachte Handhabung und eine bessere Trennung der einzelnen Fraktionen erreicht. Man erkannte bald, daß nicht nur die mittels Elektrophoresediagramm gewonnenen Relativwerte der einzelnen Fraktionen von Bedeutung sind, sondern auch der Form der einzelnen Gradienten eine hohe Aussagekraft zukommt. Die quantitative wie auch die formale Veränderung der Gamma-Globulinzacke ist eine häufige und grundlegende Erscheinung verschiedener Erkrankungen. Bekanntlich sind die meisten Antikörper im Bereich der Gamma-Globuline lokalisiert; Antikörperfunktionen werden aber auch im Beta- und Alpha₁-Bereich gefunden. Alle Globuline mit Antikörperfunktion wurden deshalb unter dem Begriff "Immunglobuline" zusammengefaßt, wobei man bis heute 5 Klassen kennt: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Sie haben alle einen einheitlichen Struktur-aufbau und bestehen aus 2 identisch schweren (H) und 2 identisch leichten (L) Ketten. Die H-Ketten sind für die einzelnen Immunglobuline klassenspezifisch. Innerhalb der leichten Ketten unterscheidet man einen Antigentyp Kappa und einen Antigentyp Lambda. 60% aller Immunglobuline gehören zum Kappa-Typ und 40% zu dem Lambda-Typ.

Bei einer Reihe von Erkrankungen kommt es zu einer deutlichen Gamma-Globulin- bzw. Immunglobulin-Vermehrung. Dabei sind grundsätzlich zwei Arten zu unterscheiden: Fälle, die einen mehr breitbasigen Gradienten im Elektrophoresediagramm aufweisen (z.B. ausgeprägte chronische Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Lebererkrankungen) und Fälle, die sich durch einen mehr schmalbasigen Gradienten auszeichnen. Bei der ersteren Form spricht WALDENSTRÖM (56) von einer polyclonalen und bei der zweiten Form von einer monoclonalen Hyper-Gamma-Globulinämie. Bei der ersteren Form handelt es sich um eine mehr oder weniger heterogene Gamma-Globulin-Vermehrung und bei der zweiten um eine mehr homogene Zunahme der Gamma-Globuline. Diese in jeder Hinsicht einheitlichen Immunglobuline wurden als monoclonale Immunglobuline bzw. Paraproteine bezeichnet und gehören aufgrund ihrer monoclonalen Bildung immer nur einer Klasse bzw. Unterklasse und einer Leicht-Ketten-Gruppe bzw. Untergruppe an. Das Auftreten eines - in seltenen Fällen zweier oder mehrerer schmalbasigen, zumeist hohen Gradienten im Serum - und/oder Urin-Elektrophoresediagramm, ist eine der charakteristischen Merkmale der paraproteinämischen Hämoblastosen (Plasmozytom, M.WALDENSTRÖM und verwandte Erkrankungen). Dieser schmalbasige Gradient wurde von WUHRMANN (259, 260) als "homogene Zacke", von RIVA (189, 190) als M-Gradient bezeichnet. Die Bezeichnung "M-Gradient" bezieht sich auf den ersten Buchstaben von Myelom, Makroglobulinämie, Malignom und monoclonal (187, 189, 190, 240, 243, 265). Ursprünglich wurde sie von GUTMAN, MOORE und KABAT (73, 153) für die Gradienten zwischen Gamma- und Beta-Bereich vorgeschlagen. Vom echten M-Gradienten sind die sogenannten Pseudo-M-Gradienten streng zu trennen, da diese nicht aus einem monoclonalen Immunglobulin bestehen (186, 187, 254). So verursacht eine starke Vermehrung der Alpha₂-Globuline, wie z.B. Alpha₂-Makroglobuline, beim nephrotischen Syndrom eine schmalbasig aussehende Alpha₂-Zacke (48, 114). Auch bei starker Vermehrung von Alpha₂-Lipoprotein konnten solche Befunde erhoben werden (187, 189).

Die Mobilität des M-Gradienten hält sich innerhalb der Grenzen, in denen die polyclonalen Immunglobuline normalerweise vorkommen, d.h. zwischen Gamma- und Alpha₂-Bereich (3, 12, 19, 37, 44, 49, 86 - 88, 90, 99, 100, 109, 115, 120, 121, 125 - 127, 129, 152, 158, 159, 165, 166, 168, 170, 173, 188, 189, 194, 202, 221, 249, 257, 259 - 263, 265). Aus der elektrophoretischen Mobilität des Paraproteins kann keine Aussage über seine immunologische Klassenzugehörigkeit gemacht werden. Für die Diagnose einer Paraproteinämie ist nicht die Höhe bzw. Konzentration des M-Gradienten, sondern seine Schmalbasigkeit maßgebend.

Große praktische Bedeutung hat die Immunelektrophorese, die von GRABAR und WILLIAMS (67) 1953 entwickelt wurde, für die Differenzialdiagnose verschiedener Hypergammaglobulinämien, besonders bei der Unterscheidung der reaktiven Gammaglobulinvermehrungen, von der Paraproteinämie erlangt, da nur bei einer Paraproteinämie die typische Deformierung einer der Immunglobulinlinien nachzuweisen ist. Bei reaktiven Hypergammaglobulinämien sieht man hingegen eine diffuse Verstärkung einer oder aller Immunglobulinlinien. Nach dem heutigen Stand der Labordiagnostik ist somit die Elektrophorese in Kombination mit der Immunelektrophorese die beste Methode zur Diagnostik von Paraproteinämien und zu ihrer weiteren Differenzierung.

2. F R A G E S T E L L U N G

In der vorliegenden Arbeit soll anhand von elektrophoretischen und immunoelektrophoretischen Untersuchungen zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Welche elektrophoretischen Eiweißveränderungen treten bei den verschiedenen Paraproteinämieklassen auf?
2. Wie verhält sich das Gesamteiweiß bei den verschiedenen Paraproteinämien?
3. Besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration des M-Gradienten und der Konzentration der elektrophoretischen Serumeiweißfraktionen?
4. Sind die Konzentrationswerte des M-Gradienten, erhalten durch Papier- und CAF-Elektrophorese, vergleichbar?
5. Sind die Häufigkeiten der einzelnen Paraproteinämieklassen annähernd äquivalent mit den Prozentanteilen der einzelnen Immunglobuline im normalen Serum?
6. Stimmen die Kappa/Lambda-Verteilungen der Paraproteinämien mit denen der normalen Immunglobuline überein?
7. Sind die elektrophoretischen Verteilungsmuster der Paraproteine mit denen der jeweiligen Immunglobuline identisch?

3. M E T H O D I K

3.1. GESAMTEIWEISS

Das Gesamteiweiß wurde nach der Biuretmethode von WEICHSELBAUM bestimmt (246).

3.2. PAPIERELEKTROPHORESE

Die Papierelektrophorese wurde nach dem Verfahren von GRASSMANN und HANNIG (68, 69) durchgeführt. Es wurde WHATMAN-Nr.1-Papier im Ausmaß von 4 x 30 cm verwendet und Acetat-Veronal-Puffer von pH 8,6 , 0,1 mol. Die Trennungszeit betrug 14 Stunden bei 110 Volt Klemmenspannung. Die Färbung erfolgte mit Amidoschwarz 10 B, die Entfärbung mit Methanol-Eisessig im Verhältnis 9:1. Die transparent gemachten Streifen wurden in einem Extinktionsschreiber II der Firma ZEISS ausgewertet.

3.3. CAF-ELEKTROPHORESE

Die CAF-Elektrophoresen wurden auf Cellulose-Acetat-Folien in der BOSKAMP-Kammer als Mikromethode durchgeführt. Die Elektrophorese-Kammer ist symmetrisch aufgebaut und dreifach unterteilt: zwei Elektrodenräume für Pufferlösung, von denen der Strom zu den Trägermedien fließt, und ein Mittelraum, der zur Aufnahme der Trägermedien und der dazu benötigten Hilfsmittel vorgesehen ist. Die dazu benötigten CAF-Streifen sind 25 x 145 mm groß.

Konstante Spannung: 220 Volt

Laufzeit: 26 min

Als Reagentien wurden benötigt:

Puffer:	Michaelispuffer pH	8,6
	Veronal-Natrium	58,86 g
	Natrium-Acetat	36,86 g
	n/10 HCL	360 ml
	Aqua dest.	ad 6000

Färbung: gesättigte Lösung von Amidoschwarz 10 B in
Methanol-Eisessig 9:1 v/v, 5 min

Entfärbung: Methanol-Eisessig 9:1 v/v, 8 - 10 min

Transparenz: 4 min in Dioxan-Isobutanol 7:3 v/v

Anschließend an die Färbung werden die Streifen auf Objektträger gelegt und für 10 min in den Trockenschrank gebracht, dessen Temperatur auf 90 - 95°C eingestellt ist. Die Auswertung der Folien erfolgt im Extinktions-Integralschreiber 3 der Firma ZEISS.

Zur Vergleichbarkeit der elektrophoretischen Mobilität der Paraproteine wurde folgende Standardisierung vorgenommen: Alle Untersuchungen wurden einheitlich in der BOSKAMP-Kammer unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. Pro Lauf (18 Seren) wurde stets ein gepooltes Standardnormalserum mituntersucht. Anhand der gemessenen Abstände Albumin-Beta-Gradient bzw. Albumin-Alpha₂-Gradient oder Nullpunkt dieses Elektrophoresediagramms wurde für den jeweiligen Lauf der Umrechnungsfaktor auf eine zuvor festgelegte Standardnormalkurve (Abb. 12) berechnet. Dadurch wurde ein einheitlicher Vergleich aller apparenten elektrophoretischen Mobilitäten (AEM) möglich. Die AEM eines Paraproteins ergibt sich aus der Differenz zwischen der standardisierten Länge Albumin - Nullpunkt (Standardnormalkurve) und dem Produkt aus dem gemessenen Abstand Albumin-M-Gradient und dem Umrechnungsfaktor. Nach der Standardnormalkurve wurden folgende Bereiche festgelegt (Abb. 12):

Gamma₃ (0 bis unter 1 cm); Gamma₂ (1 bis unter 2 cm); Gamma₁ (2 bis unter 3 cm); Beta₂ (3 bis unter 3,5 cm); Beta₁ (3,5 bis unter 4 cm); Beta₀ (4 bis unter 4,5 cm); Alpha₂ (4,5 bis unter 5,5 cm); Alpha₁ (5,5 bis unter 6,5 cm); Albumin (6,5 bis unter 7,8 cm); Präalbumin (7,8 bis unter 9,5 cm). Die so berechneten AEM der Paraproteine wurden nach den Typen ihrer Schwer- und Leicht-Ketten in ein Häufigkeitsdiagramm eingetragen und sind in Abb. 6 wiedergegeben. Die statistische Auswertung der Häufigkeitsdiagramme mit 20 äquidistanten Klassen zeigt Tabelle 6. Dabei wurden für die IgG- und IgM-Paraproteinämie je ein Fall nicht berücksichtigt, da sie durch mehrere unbesetzte elektrophoretische Mobilitätsklassen von den anderen Einzelhäufigkeiten getrennt waren.

3.4. IMMUNELEKTROPHORESE

Die Immunelektrophoreseuntersuchungen erfolgten nach der Methode von GRABAR und WILLIAMS (67) in der Modifikation von SCHEIDEGGER (203) als Mikroverfahren.

Als Antiseren wurden verwendet:

AHS vom Kaninchen und vom Pferd, Anti-IgM von der Ziege, Anti-IgG vom Kaninchen, Anti-IgA von der Ziege, Anti-IgM vom Pferd, Anti-Fab vom Kaninchen, Anti-Bence-Jones-K von der Ziege bzw. vom Kaninchen, Anti-Bence-Jones-L vom Pferd bzw. vom Kaninchen.

Die poly. und monovalenten Antiseren stammten von den Behring-werken (Marburg/Lahn) und der Firma Hyland/Travenol (München).

3.5. STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Sämtliche statistischen Berechnungen (42, 200) wurden mit Hilfe eines Olivetti-Tischcomputers P 101 durchgeführt. Die Verteilung der apparenten elektrophoretischen Mobilitäten (AEM) der einzelnen Paraproteine erfolgte mit Hilfe eines speziell entwickelten Verteilungs- und Häufigkeitszählprogramms. Ferner wurden folgende Kennwerte der Stichproben der einzelnen Paraprotein- und Immunglobulinklassen ermittelt: arithmetisches Mittel, Median, Dichtemittel (Modus), Standardabweichung bzw. Varianz, Variationskoeffizient, mittlerer Fehler des Mittelwertes, die Dezile 1 und 9, die Quartile 1 und 3, die Schiefemaße I, II, III sowie a_3 und das Wölbungsmaß (Exzeß) a_4 . Zur Testung der Verteilungskurven auf Normalität zweiter Art wurden die Kennwerte Median_L, Streufaktor_L, Mittelwert_L und Dichte_L berechnet. Zum exakten Vergleich wurden sämtliche Einzelwerte in dekadische Logarithmen verwandelt, neu in Gruppen mit äquidistanten Grenzen, d.h. gleicher Klassenbreite verteilt und in dieser Transformation gegen Normalverteilung erster Art geprüft. Zur Testung auf Normalverteilung I. und II. Art wurden neben dem grafischen Verfahren der Summenhäufigkeitsverteilung im Gauss'schen Wahrscheinlichkeitsnetz auch die exakt rechnerischen Verfahren (42, 200) durchgeführt. Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilungskurven der Paraproteine mit den entsprechenden Konzentrations-Verteilungskurven der normalen Immunglobuline wurden die nicht angepaßten Kurven herangezogen und wegen fehlender Normalität I. Art mit dem verteilungsfreien Kolmogoroff-Smirnoff-Test geprüft. Die statistische Auswertung der Vergleiche von Häufigkeiten erfolgte im χ^2 -Test bei der Auswertung von Vierfelder-, $k \times 2$ -Felder- und $r \times c$ -Felder-Tafeln. Die Testung der Stichproben von Meßwerten (Konzentrationen) wurde bei Erfüllung der Voraussetzungen (Normalverteilung, zufällige Auswahl, Unabhängigkeit) mit dem T-Test unter Beachtung seiner Variationen, sonst im Kolmogoroff-Smirnoff- oder aber im U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY (200) durchgeführt.

4. U N T E R S U C H U N G S G U T

Die 962 Seren von Paraproteinämien stammen hauptsächlich von Patienten, die in der I. und II. Medizinischen Klinik der Universität München sowie im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching behandelt wurden.

Bezüglich der Altersverteilung dieser Patienten konnten 582 Fälle berücksichtigt werden (bei den übrigen standen uns keine Angaben zur Verfügung), die in 11 Altersgruppen eingeteilt wurden (Tab. 1, Abb. 1). Aus der Abb. 1 und Tab. 1 ist zu entnehmen, daß 88 % aller Patienten älter waren als 50 Jahre. Es wurde bei 915 Fällen, unter Berücksichtigung aller Paraproteinämieklassen, ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts gefunden: 506 Patienten waren männlichen Geschlechts (55 %), 409 weiblichen Geschlechts (45 %). Der Unterschied ist nicht signifikant.

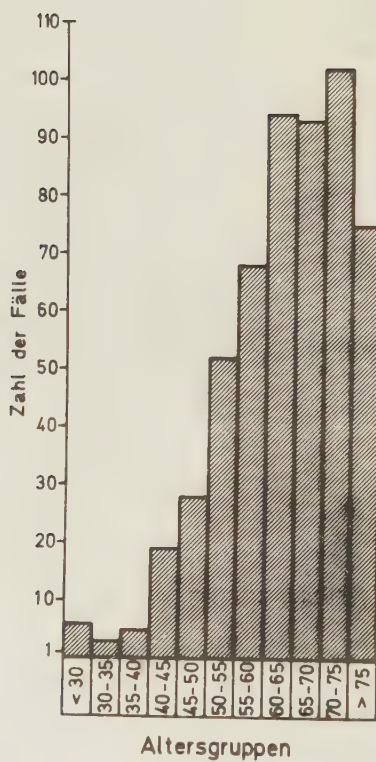


Abb. 1 : Altersverteilung bei Paraproteinämien (N = 545)
(IgA + IgG + IgM)

Alters- 30 u. 30-75 30-75 35-40 40-45 45-50 50-55 55-60 60-65 65-70 70-75 75
gruppen: jüng.

Para- protein:													
IgG	♂	N	%	2	1	9	20	28	43	38	31	26	201
	♀	N	%	1	4	4	10	14	21	20	15	13	100
IgA	♂	N	%	2	1	7	3	8	10	7	11	11	58
	♀	N	%	1	5	2	5	14	17	12	19	19	100
IgM	♂	N	%	2	1	7	3	8	10	7	11	11	58
	♀	N	%	1	4	4	5	8	9	10	12	19	100
B.J.	♂	N	%	2	1	7	3	8	10	7	11	11	58
	♀	N	%	1	5	2	5	14	17	12	19	19	100
D.P.	♂	N	%	2	1	7	3	8	10	7	11	11	58
	♀	N	%	1	4	4	5	8	9	10	12	19	100

Tab. 1 : Alters- und Geschlechtsverteilung bei Paraproteinämien
N = Fallzahl; % = relativ Prozent
B.J. = Patienten mit isolierter BENJON-JONES-Protein-Bildung
D.P. = Patienten mit Doppelparaproteinämie

5. E R G E B N I S S E

5.1. QUANTITATIVE EIWEISSVERÄNDERUNGEN

5.1.1. Gesamteiweiß

Bei 530 IgG, 143 IgA und 86 IgM sowie bei 29 BENICE-JONES-Paraproteinämien und 13 Doppelparaproteinämien wurde das Gesamteiweiß bestimmt (Tab. 2) und jeweils der Mittelwert und die einfache Streuung ermittelt.

Paraproteintyp	4 g%	4 - 6 g%	6 - 8 g%	8 - 10 g%	10 - 12 g%	12 g%	Σ	$\bar{x} \pm s$
IgG	N	1	27	172	178	89	530	$9,20 \pm 0,41$
	rel %	0,19	5,09	32,46	33,59	16,79	100 %	
IgA	N	-	13	49	44	26	143	$6,76 \pm 1,1$
	rel %	-	9,09	34,27	30,77	18,18	100 %	
IgM	N	-	3	32	29	11	86	$6,93 \pm 1,28$
	rel %	-	3,50	37,21	33,72	12,79	100 %	
Gesamt-N	N	1	43	253	251	126	759	$9,00 \pm 0,41$
	rel %	0,13	5,66	33,34	33,07	16,61	100 %	
B.J.	N	-	13	15	-	-	28	$6,76 \pm 1,33$
	rel %	-	46	54	-	-	100 %	

Tab. 2 : Gesamteiweiß bei Paraproteinämien - 787)
B.J. = BENICE-JONES

Insgesamt zeigten 60,7 % der IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien ein Gesamteiweiß über 8 g%. Der Mittelwert betrug 9,0 g% mit einer Standardabweichung von $\pm 2,4$. 33,34 % der Fälle hatten normale Gesamteiweißwerte zwischen 6 - 8 g% und 5,79 % eine Hypoproteinämie (4 - 6 g%). Der höchste Wert war 17,54 g% und wurde bei einem Patienten mit IgA- und bei einem Patienten mit IgG-Paraproteinämie gefunden. Bezüglich der Häufigkeit der Hypo-, Normo- und Hyperproteinämie konnten zwischen IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden (Abb. 2):

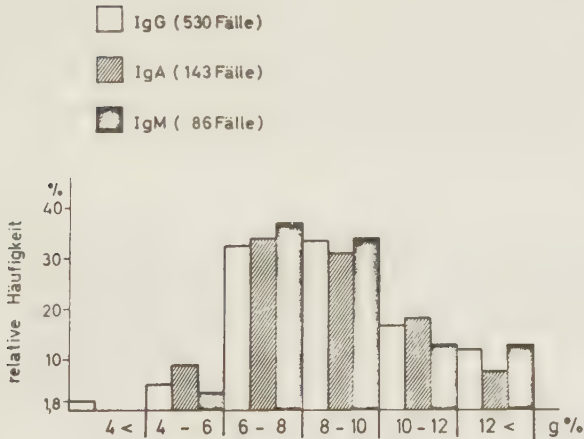


Abb. 2 : Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Gesamteiweißkonzentrationen bei 759 Paraproteinämien (IgG + IgA + IgM)

Eine Hyperproteinämie (über 8 g%) zeigten 62,26 % der IgG-, 56,6 % der IgA- und 59,3 % der IgM-Paraproteinämiefälle. Eine Normoproteinämie (6 - 8 g%) wurden bei 32,46 % der IgG-, 34,27 % der IgA- und 37,20 % der IgM-Fälle gefunden, und eine Hypoproteinämie (unter 6 g%) war bei 5,28 % der IgG, bei 9,09 % der IgA und bei 3,5 % der IgM-Paraproteinämien festzustellen. Von 12 Patienten mit Doppelparaproteinämie zeigten 3 eine Normo-, 8 eine Hyper- und 1 eine Hypoproteinämie. Bei diesem Fall bestand eine Doppel-BENCE-JONES-Paraproteinämie.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Paraproteinämieformen zeigten alle Patienten mit BENCE-JONES-Plasmocytomen mit einer Ausnahme entweder eine Normoproteinämie (N = 15) oder eine Hypoproteinämie unter 6 g% (N = 13). Bei einem Fall war der zu hohe Gesamteiweißwert nicht zu bewerten, da zugleich eine starke Hyperlipidämie bestand. Aufgrund der erhobenen Befunde stellt die Hyperproteinämie bei allen Formen der Paraproteinämie mit Ausnahme der BENCE-JONES-Paraproteinämie einen der häufigsten Befunde dar. Die Hypoproteinämie ist einer der auffälligsten Befunde bei BENCE-JONES-Plasmocytomen.

5.1.2. Konzentration von Albumin, Alpha₁- und Alpha₂-Globulinen

Mittelwert und Standardabweichung der relativen sowie absoluten Werte von Albumin, Alpha₁- und Alpha₂-Globulinen bei IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien sind in folgender Tabelle zusammengestellt (Tab. 3).

Paraproteinämie	Albumin		α_1		α_2		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
IgG 530	rel%	44,5	10,5	3,1	1,3	7,4	2,6
	abs. g %	3,9	1,1	0,3	0,1	0,7	0,3
IgA 145	rel%	42,6	10,3	3,3	1,6	7,1	2,9
	abs. g %	3,6	0,9	0,3	0,1	0,6	0,3
IgM 86	rel%	44,1	11,0	3,2	1,6	6,3	2,1
	abs. g %	3,8	1,0	0,3	0,1	0,6	0,2
Σ 761	rel%	44,1	10,5	3,2	1,4	7,2	2,7
	abs. g %	3,9	1,0	0,3	0,1	0,6	0,3

Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung der relativen sowie absoluten Werte von Albumin, Alpha₁- und Alpha₂-Globuline bei Paraproteinämien. Alpha₂-Werte bei Paraproteinämien mit Alpha₂-Beweglichkeit wurden nicht berücksichtigt.

Albumin war bei allen Paraproteinämien sowohl gegenüber unseren ($4,87 \pm 0,15$ g%) als auch gegenüber den von SHEPHERD (215) angegebenen ($4,99 \pm 0,47$ g%, n = 209) Normalwerten statistisch signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt. Über 50 % aller Patienten zeigten eine Hypoalbuminämie unter 4 g%.

Zwischen der IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämie bestand bezüglich der Albuminkonzentration keine statistisch zu sichernde Differenz. Bezüglich der Beziehung zwischen der

elektrophoretischen Mobilität des M-Gradienten und seiner absoluten Konzentration war folgendes festzustellen: Bei IgG, IgA und der Summe (IgG + IgA + IgM) bestand keine Beziehung zwischen der elektrophoretischen Mobilität und der Konzentration des Albumins sowie der des M-Gradienten. Nur bei IgM ließ sich ein reziprokes Verhalten zwischen der Konzentration des Albumins und der des M-Gradienten in den einzelnen Mobilitäten feststellen.

Der Mittelwert der Alpha₁-Globuline lag bei allen Paraproteinämieklassen höher als der Normmittelwert (eigene Werte: $\bar{x} \pm s = 0,18 \pm 0,04$ g%, $\bar{x} \pm s$ von SHEPHERD: $0,25 \pm 0,08$ g%). Die Vermehrung war bei IgG-Paraproteinämien signifikant, bei der IgA- und IgM-Paraproteinämie jedoch nicht signifikant. Vergleicht man den Mittelwert der Alpha₂-Globuline bei Paraproteinämien mit dem eigenen Normmittelwert ($0,45 \pm 0,07$ g%), so besteht bei allen Paraproteinämieklassen eine signifikante Vermehrung. Beim Vergleich mit dem von SHEPHERD ermittelten Normmittelwert ($0,62 \pm 0,17$) ist lediglich bei der IgG-Paraproteinämie eine signifikante Vermehrung festzustellen ($p < 0,05$).

Bei Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung ($n = 18$) betrug der Mittelwert der Relativprozente bzw. der Absolutwerte der Albuminfraktion $61,8 \% \pm 7,3$ bzw. 3855 ± 678 mg%, der der Alpha₁-Fraktion $4,7 \pm 2,5$ % bzw. 294 ± 166 mg% und der der Alpha₂-Fraktion 521 ± 180 mg%.

Albumin war somit, wie bei den anderen Paraproteinämien, gegenüber der Norm signifikant vermindert ($p < 0,001$); die Vermehrung der Alpha₁-Globuline war gegenüber unseren Normalwerten signifikant ($p < 0,01$), gegenüber denen von SHEPHERD (215) jedoch nicht signifikant ($p < 0,3$). Bei den Alpha₂-Globulinen konnte keine statistisch gesicherte Konzentrationsänderung gegenüber der Norm festgestellt werden.

5.1.3. Konzentration des M-Gradienten

Bei 530 IgG- 145 IgA- und 86 IgM-Paraproteinämien wurde die Konzentration des M-Gradienten anhand des Gesamteiweißes und der durch die CAF-Elektrophorese gewonnenen Relativprozentwerte ermittelt (Tab. 4).

Mobilität des M-Gradienten

Paraprotein		α_2	β_0	β_1	β_2	γ_1	γ_2	γ_3	Σ
IgG	N	7	4	16	35	199	245	24	530
	M-Grad.	$\bar{x}$ 2641,0	3955,1	3151,4	3563,5	3051,3	3048,2	3115,4	3091,0
	mg%	s 1667,0	1945,5	2252,2	2883,0	1882,1	1801,6	1746,7	1926,5
	Alb.	$\bar{x}$ 3910,1	3701,3	3914,0	3698,2	3864,6	3994,0	4047,9	3922,6
		s 1879,4	1217,2	1072,1	1057,4	975,3	1074,8	1199,0	1054,7
IgA	N	6	11	33	31	53	10	1	145
	M-Grad.	$\bar{x}$ 2468,5	2367,4	2465,4	3504,4	3173,9	3431,2	3777,7	3014,9
	mg%	s 2491,9	1542,1	1670,7	2183,6	1896,6	2428,0	-	1962,8
	Alb.	$\bar{x}$ 3486,4	3872,2	3580,5	3721,7	3603,5	3449,9	3471,4	3627,6
		s 1613,5	816,7	995,3	977,5	801,0	582,1	-	905,1
IgM	N		1	5	6	34	35	5	86
	M-Grad.	$\bar{x}$	600,8	1118,6	4744,7	3533,6	3352,0	2093,5	3286,0
	mg%	s	-	446,9	3583,6	2161,8	1961,7	1278,1	2194,7
	Alb.	$\bar{x}$	4618,6	3694,1	3583,6	3718,0	3915,3	4118,7	3821,3
		s	-	704,4	1014,8	1000,1	953,4	916,7	949,5
Summe	N	13	16	54	72	286	290	30	761
	M-Grad.	$\bar{x}$ 2564,6	2653,9	2544,0	3636,5	3131,6	3098,4	2967,1	3098,5
		s 1996,3	1770,6	1855,5	2533,8	1919,1	1841,6	1678,5	1964,0
	Alb.	$\bar{x}$ 3714,5	3876,1	3689,8	3698,7	3798,5	3965,5	4040,5	3854,7
		s 1702,7	886,5	991,7	1006,5	951,0	1050,1	1126,2	1021,4

Tab. 4: Mittelwert und Standardabweichung der Absolutkonzentration des M-Gradienten und des Albumins mit Berücksichtigung der Mobilität der M-Gradienten und Klassenzugehörigkeit der Paraproteine.

Auffallend war der zumindest nahezu gleiche Mittelwert und die große Streuung der Einzelwerte bei allen Paraproteinämien. Gruppiert man die einzelnen Paraproteinämien bezüglich der Konzentration des M-Gradienten, so erhält man die folgenden Häufigkeits-Abbildungen (siehe Abb. 3a - d).

Somit haben 5,9 % der Patienten Paraproteinkonzentrationen zwischen 0,4 und 1 g%. Diese sind als M-Gradient im Elektrophoresediagramm kaum sichtbar. Die Häufigkeit der einzelnen Konzentrationsgruppen sind bei allen Paraproteinämieklassen etwa gleich. Die Konzentrationsklasse 2 - 4 g% war mit 42,3 % bei IgG-, 36,6 % bei IgA- und 38,3 % bei IgM-Paraproteinämie am stärksten besetzt. Der Höchstwert war bei der IgG-Paraproteinämie 11 g%, bei der IgA 9,1 g%, bei IgM 10,25 g%, der niedrigste Wert 0,39 g%, 0,48 g% bzw. 0,53 g%.

Zwischen der Konzentration des M-Gradienten und seiner elektrophoretischen Mobilität konnte keine statistisch zu sichernde Beziehung festgestellt werden (Tab. 4).

5.1.3.1. Vergleich der Papier- und Cellulose-Acetat-Folien-Elektrophorese

Um festzustellen, inwieweit die durch CAF-Elektrophorese erhaltenen Werte (für die M-Gradienten) mit denen durch Papierelektrophorese bestimmten miteinander vergleichbar sind, haben wir 100 Paraproteinämieseren sowohl mit der CAF- als auch mit der Papierelektrophorese untersucht. Beim Aufzeichnen der Relativprozentwerte von 100 M-Gradienten von CAF- gegen Papierelektrophorese ergibt sich eine Verteilung, wie sie in Abb. 4 wiedergegeben ist, mit einer Regressionsgeraden der Funktionsgleichung $y = 1,0 \cdot x - 1,0$ und einer Streuung von $s_{y,x} = 2,4$. Der Korrelationskoeffizient von $r = 0,984$ deutet auf eine sehr gute Korrelation zwischen den Vergleichswerten hin. In Abb. 4 sind ferner noch die Vertrauensgrenzen als 2-seitlich die Regressionsgerade einschließende Hyperbeln eingezeichnet. Unter Berücksichtigung

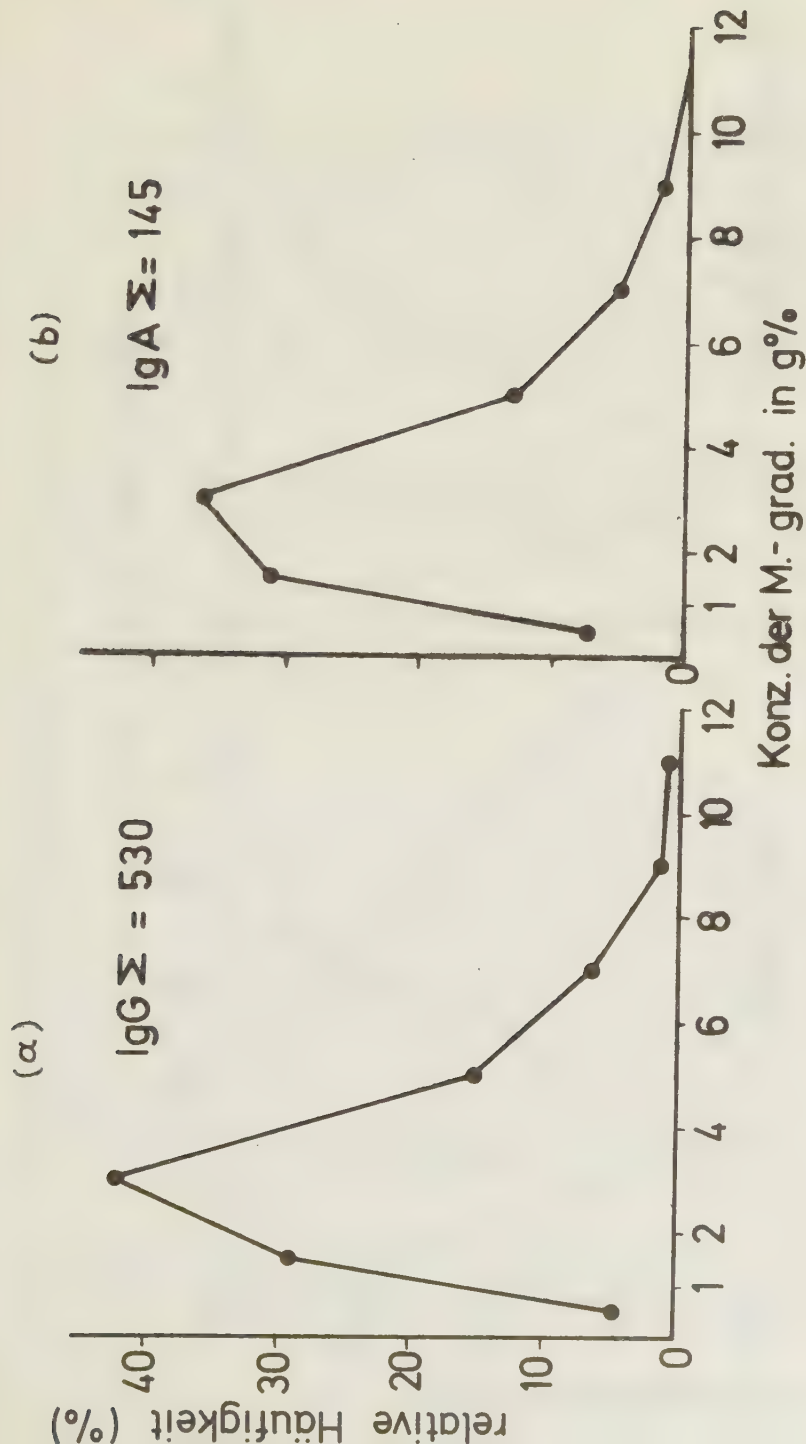
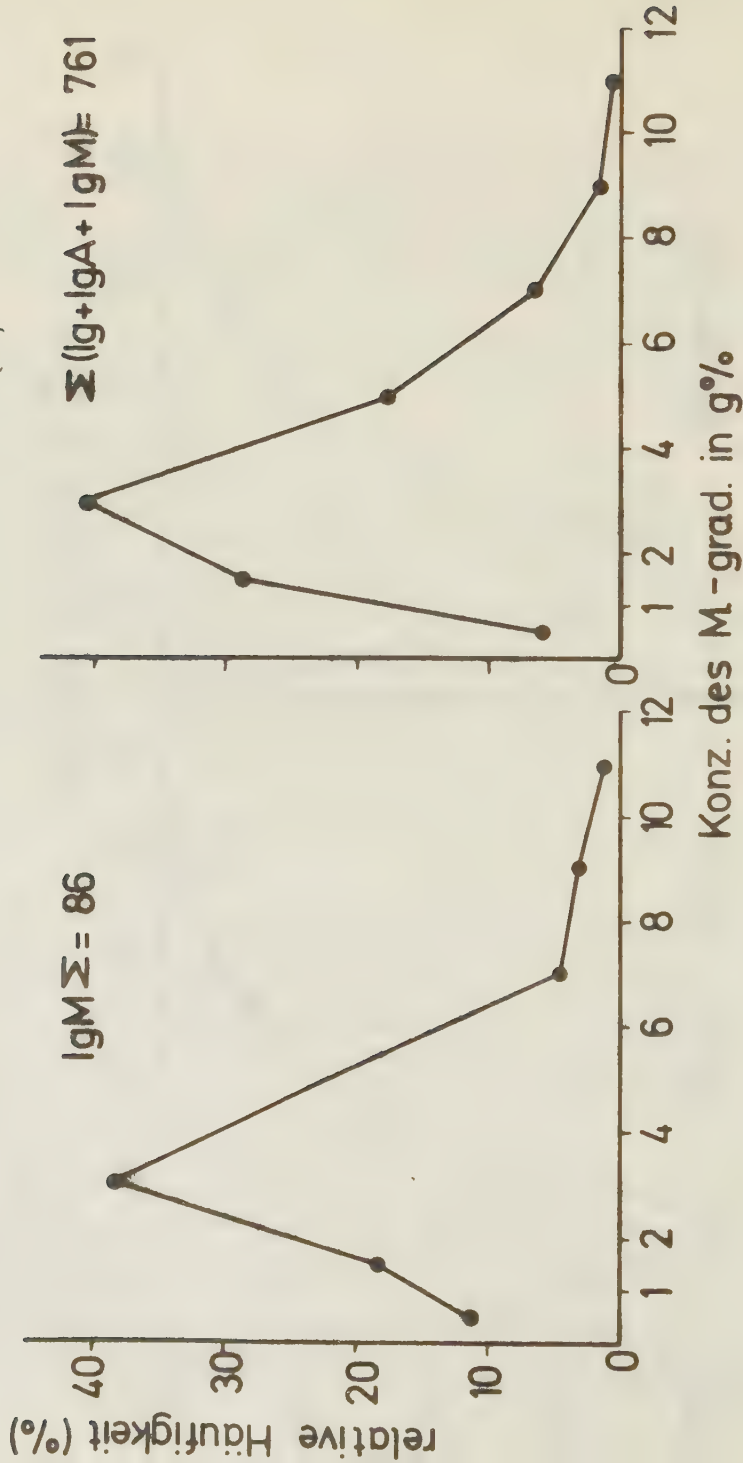


Abb. 3(a,b). Häufigkeit der Paraproteineämie-Fälle bezüglich der Konzentration des M-Gradienten.

(c)



(d)

$\Sigma (\lg + \lg A + \lg M) = 761$

Abb. 3(c,d). Häufigkeit der Paraproteineämie-Fälle bezüglich der Konzentration des M-Gradienten

sichtigung der 100 Vergleichswerte betrug der Mittelwert des Faktors CAF-Elektrophorese/Papierelektrophorese = $1,02 \pm 0,01$ mit einer Standardabweichung von 0,12, was einem Variationskoeffizienten von rund 12 % entspricht. Im Gegensatz zu erhobenen Befunden von Normalseren und Seren von Patienten mit polyclonalen Hyper-Gamma-Globulinämien kann der Relativprozentwert des M-Gradienten von CAF- und Papierelektrophorese direkt verglichen werden.

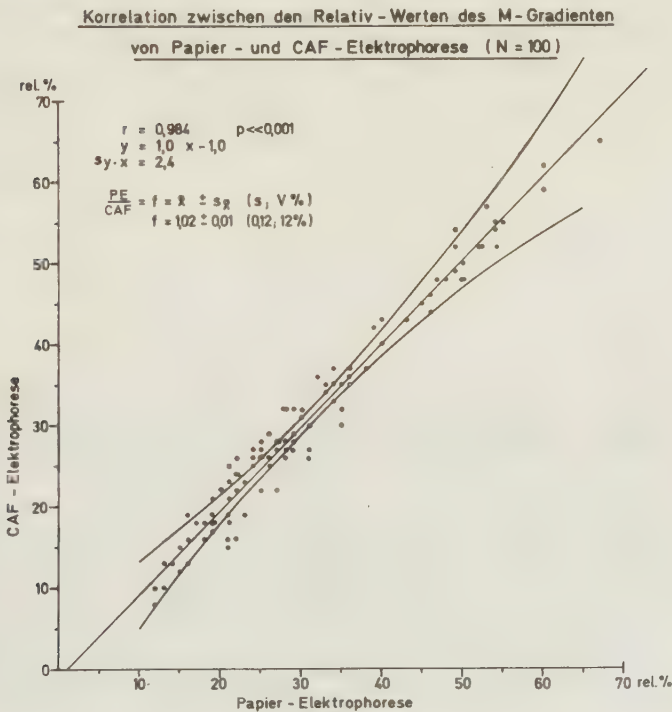


Abb. 4 : Vergleich zwischen den Relativ-Werten des M-Gradienten von Papier und CAF-Elektrophorese (N = 100)

5.2. DIE ELEKTROPHORETISCHE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES M-GRADIENTEN BEI PARAPROTEINÄMIEN

Es wurden insgesamt 762 Seren von Paraproteinämie-Patienten in der CAF-Elektrophorese untersucht. Davon entfallen 531 Fälle auf die IgG-Paraproteinklasse, 145 auf IgA und 86 auf IgM. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

GREYSEL (N = 431) und LAURELL (N = 229)

		Alpha ₂	Beta ₀	Beta ₁	Beta ₂	Gamma ₁	Gamma ₂	Gamma ₃	Σ
IgG	N	-	-	4	15	55	155	127	356
	%	-	-	1,1	4,2	15,5	43,5	35,7	100
IgA	N	2	13	46	70	28	4	-	163
	%	1,2	8,0	28,2	42,9	17,2	2,5	-	100
IgM	N	-	-	1	9	40	78	13	141
	%	-	-	0,7	6,4	28,4	55,3	9,2	100
Σ	N	2	13	51	94	123	237	140	660
	%	0,3	2,0	7,7	14,3	18,6	35,9	21,2	100

Eigene Fälle (N = 762)

IgG	N	7	4	16	35	199	246	24	531
	%	1	1	3	7	37	46	5	100
IgA	N	6	11	33	31	53	10	1	145
	%	4	8	23	21	36	7	1	100
IgM	N	-	1	5	6	34	35	5	86
	%	-	1	6	7	39	41	6	100
Σ	N	13	16	54	72	286	291	30	762
	%	2	2	7	9	38	38	4	100

Gesamt-Summe

Σ	N	15	29	105	166	409	528	170	1422
	%	1,1	2,0	7,4	11,7	28,8	37,1	11,9	100

Tab. 5 : Häufigkeit der elektrophoretischen Mobilitäten des M-Gradienten bei IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien, zusammengestellt aus Literaturangaben und nach eigenen Fällen.

Die Mobilität der M-Gradienten erstreckt sich von Alpha₂ bis Gamma₃ (Abb. 5). Paraproteine mit Alpha₁-Mobilität konnten nicht festgestellt werden. Die meisten IgG- und IgM-Paraproteine wandern im Gamma₁/Gamma₂-Bereich, die meisten IgA-Proteine im Gamma₁/Beta₁-Bereich. 11 % der IgG-, 14 % der IgM- und 52 % der IgA-Paraproteinämien hatten M-Gradienten mit Beta-Mobilität, demgegenüber 88 % der IgG-, 86 % der IgM- und 44 % der IgA-Paraproteinämien mit Gamma-Mobilität.

80 % aller M-Gradienten befinden (N = 577) sich in Gamma-Stellung, und zwar 38 % im Gamma₁-, 38 % im Gamma₂- und nur 4 % im Gamma₃-Bereich. Die Häufigkeit der M-Gradienten nimmt zum Alpha₂-Bereich hin ab, hier kommen sie nur in 2 % (N = 13) vor.

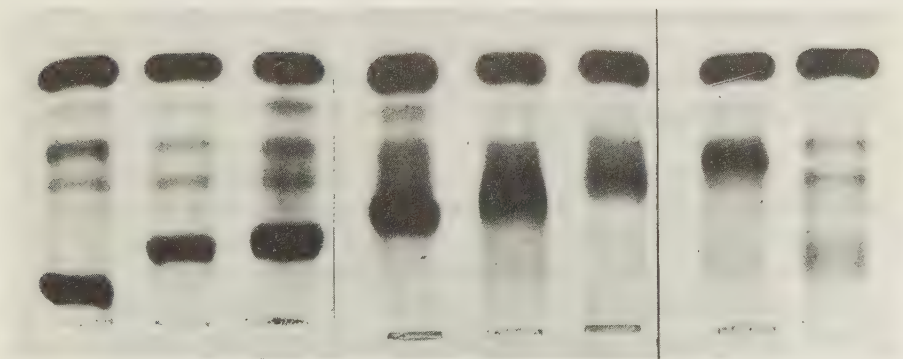


Abb. 5 : Elektrophoretische Mobilität des M-Gradienten bei IgG-Paraproteinämie. Beispiele für die möglichen Lokalisationen zwischen dem Alpha₂- und Gamma₃-Bereich. Das Elektrophoresediagramm am rechten Bildrand stellt ein Normal-Poolserum dar.

5.2.1. IgG-Paraproteinämie

Der überwiegende Teil der Paraproteingradienten (88 %) wandert im Gamma-Bereich mit der größten Häufigkeit in Gamma₂-Stellung und nimmt nach Alpha₂ hin ab (Tab. 5 und Abb. 6, 9 und 12). Unter Berücksichtigung der Einteilung in 20 Klassen mit einer äquidistanten Klassenbreite von 0,25 cm lag der Mittelwert der AEM der M-Gradienten bei 2,1 cm und wich nur wenig vom Medianwert (50 %, ca. 2 cm), etwas deutlicher vom Dichtemittel (1,9 cm) ab (Tab. 6). Aus diesen Meßwerten und den Werten für die Schiefe geht hervor, daß die Verteilungskurve eine deutliche positive Schiefe aufweist (Linksschiefe), wenn man die Klassen nach der Ranggröße ihrer elektrophoretischen Mobilität ordnet (Abb. 9 und 12). Außerdem ist die Wölbung größer als bei Normalverteilung. Unter Berücksichtigung des Leicht-Ketten-typs ergibt sich, daß Mittelwert und Median für beide Typen gleich sind und die Dichtemittel eng beieinander liegen. Kappa zeigt eine größere positive Schiefe als Lambda, wobei Lambda eine stärkere Wölbung aufweist. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Kappa- und Lambda-Paraproteintypen in Bezug auf die AEM der M-Gradienten konnte demnach nicht beobachtet werden.

5.2.2. IgA-Paraproteinämie

Die IgA-Paraproteine wandern insgesamt am häufigsten im Beta-Bereich (Abb. 6). Der M-Gradient weist in 52 % eine Beta-, in 36 % eine Gamma₁-, in 8 % eine langsame Gamma₂₋₃- und in 4 % eine Alpha₂-Mobilität auf (Tab. 5). Gemessen an den Schiefemassen I, II und III ist die Verteilungskurve leicht linksschief und weist eine normal verteilte Wölbung auf. Bezüglich Mittelwert, Median und Dichtemittel (Modus) liegt die Kappa-Verteilung leicht linksverschoben zur A-Verteilungskurve (Tab. 6). Die Lambda-Kurve ist zudem flacher als normal und rechtsschief, während die Kappa-Kurve

steiler als bei Normalverteilung und linksschief ist. Ob die deutliche Zweigipfligkeit der Leicht-Kettenverteilungskurven, die sich auch in die Summenverteilungskurve fortsetzt, zufällig oder von Bedeutung ist, läßt sich wegen der relativ geringen Klassenbesetzung nicht entscheiden. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Kappa- und Lambda-Verteilung bezüglich der AEM besteht nicht, wenn auch für Lambda eine Tendenz für höhere AEM-Werte zu erkennen ist.

5.2.3. IgM-Paraproteinämie

Von den IgM-Paraproteinämien wanderte der überwiegende Teil der Paraproteingradienten (86 %) im Gamma-Bereich, während sich die restlichen Fälle bis in den Alpha₂-Bereich erstreckten (Tab. 5 und Abb. 6, 9 und 12). Am häufigsten besetzt waren die Gamma₂- und Gamma₁-Klassen (80 %). Nach der Häufigkeitsverteilung über 20 Klassen (pro Klasse 0,25 cm Wanderungsweg) lag der Mittelwert der Verteilung bei 2,1 cm, der Median leicht linksversetzt (2,0 cm) und das Dichtemittel bei 1,9 cm (Tab. 6). Aufgrund der berechneten Kennzahlen handelt es sich um eine leicht links-schiefe Verteilung mit einer fast normal verteilten Wölbung. Die Verteilung der Kappa-Typen entspricht nahezu vollständig der Gesamtverteilung, weist jedoch eine höhere Wölbung auf als bei Normalverteilung. Die Lambda-Kettenverteilung wurde wegen der geringen Fallzahl (N = 11) nicht berechnet.

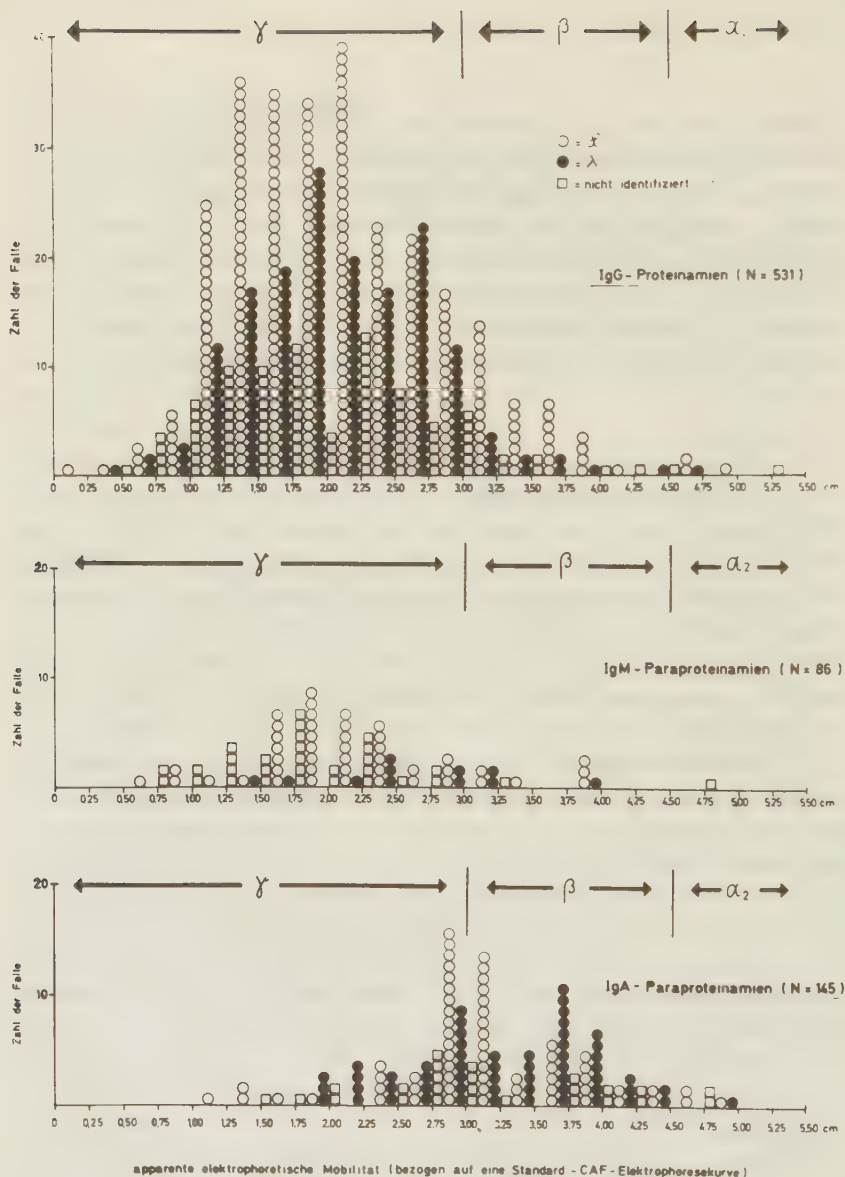


Abb. 6 : Elektrophoretische Häufigkeitsverteilung der M-Gradienten bei 762 Paraproteinämien. Anzahl der Fälle: IgGK = 278, IgGL = 165, IgMK = 45, IgML = 11, IgAK = 63, IgAL = 57. Bei 88 IgG-, 30 IgM- und 25 IgA-Paraproteinämie-Fällen war zur Typisierung bzw. Isolierung des Proteins kein Serum vorhanden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich bezüglich der Gesamtverteilungskurven der drei Paraproteinklassen die IgG-Paraproteinverteilung hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz (Modus, Mittelwert, Median) am weitesten in den langsamen Gamma-Bereich erstreckt, darauf dicht gefolgt von der zentralen Tendenz der IgM-Verteilung, während die IgA-Verteilung mit ihrer zentralen Tendenz deutlich weiter in den Beta-Bereich verschoben liegt. In Bezug auf die AEM-Leicht-Kettenverteilung konnte kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden, wenn auch die Lambda-Kettenverteilung eine Tendenz zu höheren Mobilitätswerten erkennen ließ.

	Elektrophoretische Häufigkeitsverteilung von 760 Paraproteinämien							Elektrophoretische Verteilung von NO-Immunglobulinen			
	IgG	IgGK	IgGL	IgA	IgAK	IgAL	IgM	IgMK	IgG	IgA	IgM
N	530	278	165	145	63	57	85	45	2211	262	238
$\bar{x}$	2,08 +	2,07	2,07	3,18 +	3,13 +	3,21	2,13	2,16 +	1,56	2,72	1,92
s^2	0,03	0,05	0,05	0,06	0,09	0,09	0,08	0,11	0,01	0,04	0,03
S	0,5861	0,6190	0,4811	0,5681	0,5575	0,4857	0,5125	0,5443	0,3831	0,3707	0,2716
$\bar{S}$	0,77	0,79	0,69	0,75	0,75	0,70	0,72	0,74	0,62	0,61	0,52
V. K.	0,37	0,38	0,34	0,24	0,24	0,22	0,34	0,34	0,40	0,22	0,27
Schiefe a_3	0,629	0,659	0,514	-0,077	-0,207	-0,125	0,454	0,501	0,604	0,020	0,357
Schiefe I	0,346	0,281	0,278	0,277	0,251	-0,268	0,438	0,448	0,443	-0,054	0,299
II	0,139	0,158	0,054	0,061	0,167	-0,192	0,174	0,251	0,211	-0,067	0,140
III	0,091	0,042	0,125	0,291	0,353	-0,074	0,117	0,138	0,155	-0,020	0,102
Exzeß a_1	0,576	0,484	0,886	0,003	0,678	-0,601	0,093	0,278	0,299	-0,385	-0,518
Median $\bar{x}$	1,99	2,00	2,01	3,11	3,06	3,28	2,02	2,05	1,46	2,73	1,87
Modus D	1,87	2,06	1,88	2,94	2,97	3,65	1,86	1,87	1,18	2,79	1,69
DZ_1	1,18	1,17	1,22	2,19	2,33	2,17	1,27	1,38	0,83	1,88	1,27
DZ_9	3,07	3,15	2,89	4,16	4,09	4,03	3,09	3,19	2,43	3,48	2,66
Q_1	1,51	1,48	1,58	2,79	2,81	2,76	1,66	1,72	1,11	2,30	1,53
Q_3	2,57	2,56	2,55	3,72	3,59	3,72	2,48	2,49	1,95	3,15	2,28
Median $_L$	1,98	1,96	1,97	3,09	3,05	3,13	2,04	2,10	1,43	2,65	1,85
Streu faktor $_L$	1,51	1,47	1,43	1,98	1,90	1,28	1,45	1,45	1,56	1,27	1,32
Mittelwert $_L$	2,15	2,11	2,10	3,18	3,16	3,21	2,19	2,25	1,57	2,72	1,92
Dichte $_L$	1,67	1,69	1,93	2,90	2,84	2,97	1,77	1,82	1,17	2,50	1,71

Tab. 6 : Elektrophoretische Häufigkeits- und Konzentrationsverteilung der M-Gradienten bei 760 Paraproteinämien bzw. Immunglobuline im Normalserum (nach FATEH-MOGHADAM, LAMERZ, KNEDEL und TSIRIMBAS, 1971)

NO: Immunglobuline = normale Immunglobuline
N: Anzahl
 $\bar{x}$: Arithmetisches Mittel
S: Mittlerer Fehler des Mittelwertes
 s^2 : Varianz
S: Standardabweichung
V. K. Variationskoeffizient
DZ₁, DZ₉: 1.bzw. 9. Dezil
Q₁, Q₃: 1.bzw. 3. Quartil
Median_L, Streufaktor_L, Mittelwert_L, Dichte_L:
Logarithmische Verteilungsmaße (siehe 42, 200)

5.3. UNTERSUCHUNG DER ELEKTROPHORETISCHEN VERTEILUNGSKURVEN DER PARAPROTEINE AUF NORMALITÄT

Für die Aufstellung einer angepaßten elektrophoretischen Häufigkeits-Verteilungskurve der Paraproteinämien bzw. Konzentrationsverteilungskurve der normalen Immunglobuline, welche einen Vergleich der beiden Verteilungen im Zusammenhang mit der CAF-Standardnormalkurve besser verdeutlichen, war die Prüfung der Normalverteilung der erhaltenen Werte notwendig. Es wurde untersucht, ob sich die erhaltenen Verteilungskurven wenigstens angenähert mit den bekannten Normalverteilungskurven erster oder zweiter Ordnung vergleichen lassen. Die Untersuchung erfolgte graphisch auf GAUSS'schem Wahrscheinlichkeitspapier unter Beurteilung des Kurvenverlaufs zwischen dem 10%- und 90%-Bereich sowie rechnerisch nach dem χ^2 -Test.

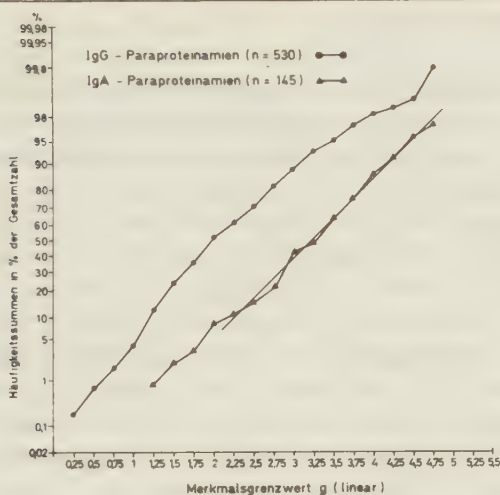
Im einzelnen lassen sich folgende Aussagen treffen:

5.3.1. Paraproteinämien

5.3.1.1. IgG-Paraproteinämie

Aufgrund der Summenhäufigkeitsverteilung (Abb. 7 und Tab. 6) im Wahrscheinlichkeitsnetz läßt sich die IgG-Paraproteinverteilung in Bezug auf die AEM im Bereich zwischen 10 % und 90 % gut mit einer Log-Normalverteilungskurve vergleichen, während die Abweichung von der Linearität für die Normalverteilungskurve erster Ordnung stärker ausgeprägt ist (Abb. 7). Nach dem strengeren und exakteren rechnerischen Verfahren waren die Abweichungen von einer Normalverteilungskurve erster wie zweiter Ordnung signifikant. Für die Leicht-Kettenverteilung läßt sich im 10%- bis 90%-Bereich (graphisches Verfahren) für Kappa eine deutliche Annäherung an die Log-Normalverteilung und für Lambda eine bessere Angleichung an die Normalverteilung erster Ordnung feststellen.

Verteilung der relativen Summenhäufigkeiten im Wahrscheinlichkeitsnetz



Verteilung der relativen Summenhäufigkeiten im Wahrscheinlichkeitsnetz

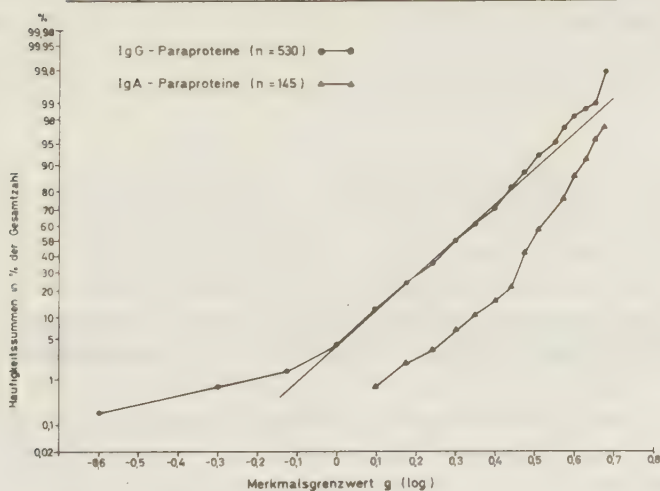


Abb. 7 : Verteilung der relativen Summenhäufigkeiten im Wahrscheinlichkeitsnetz für IgG- und IgA-Paraproteinämien

5.3.1.2. IgA-Paraproteinämie

Die AEM-Verteilungskurve für IgA-Paraproteine weist für die Prüfung auf Normalität erster Ordnung weniger Abweichung von der Linearität auf als bei graphischem Vergleich mit der Normalverteilungskurve zweiter Ordnung (Abb. 7). Diese Unregelmäßigkeit gegenüber der Linearität bzw. die entsprechende angedeutete Zweigipfligkeit der Verteilungskurve führen wir in erster Linie auf die zu geringe Fallzahl für die Besetzung der einzelnen Klassen zurück. Deshalb wurden zur weiteren Untersuchung die 20 Klassen zu 10 Klassen zusammengefaßt. Ein Vergleich zeigt, daß diesmal die eher angedeutete Verteilung erster Ordnung besser zur Darstellung kommt. Auch hier konnte nach dem strengeren rechnerischen Verfahren eine signifikante Abweichung der Verteilungskurve von der Normalverteilungskurve erster wie zweiter Ordnung beobachtet werden. In Bezug auf die Leicht-Kettenverteilung war bei 10-Klassen-Unterteilung im graphischen Verfahren die Kappa-Verteilung angenähert log-normalverteilt und die Lambda-Verteilung angenähert normalverteilt.

5.3.1.3. IgM-Paraproteinämie

Die IgM-Paraproteinämie-Verteilungskurve wies für die Prüfung auf Normalverteilung erster Ordnung stärkere Abweichungen von der Linearität auf als bei Prüfung auf Normalverteilung zweiter Ordnung (Abb. 8). Diese Unterschiede wurden deutlicher bei Berücksichtigung von 10 Klassen. Nach dem strengeren rechnerischen Verfahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Prüfung auf Normalverteilung der ersten oder zweiten Ordnung. Aufgrund der graphischen Prüfung entschlossen wir uns zur Annahme einer angenäherten Normalverteilung zweiter Art. Für die Leicht-Kettenverteilung konnte nur die Kappa-Verteilung berücksichtigt werden und zeigte eine besser angenäherte Log-Normalverteilung.

Aufgrund der Ergebnisse läßt sich sagen, daß die untersuchten Verteilungskurven für IgG und IgM bei Berücksichtigung der Summenhäufigkeitskurven im Wahrscheinlichkeitsnetz zwischen 10 % und 90 % angenähert log-normalverteilt sind und die IgA-Paraproteinämieverteilungskurve angenähert normalverteilt erster Ordnung ist.

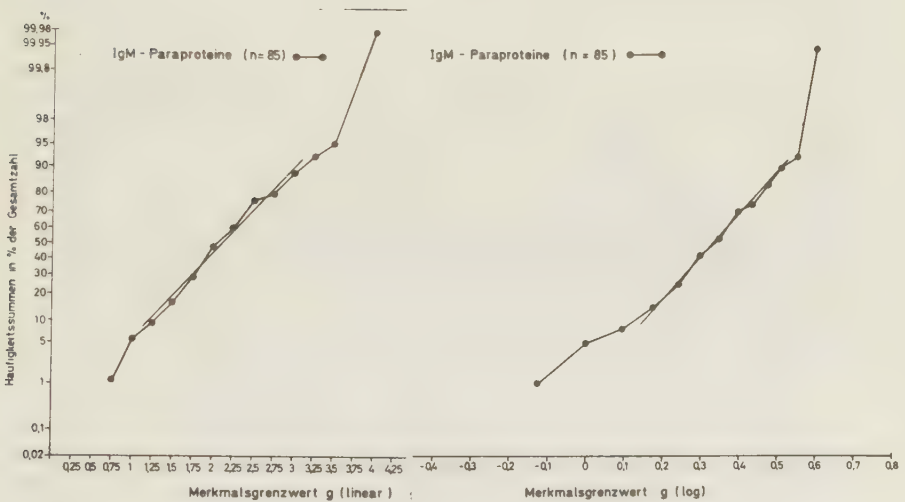


Abb. 8 : Verteilung der relativen Summenhäufigkeiten im Wahrscheinlichkeitsnetz bei IgM-Paraproteinämien

Elektrophoretische Häufigkeitsverteilung von 760 Paraproteinenamen

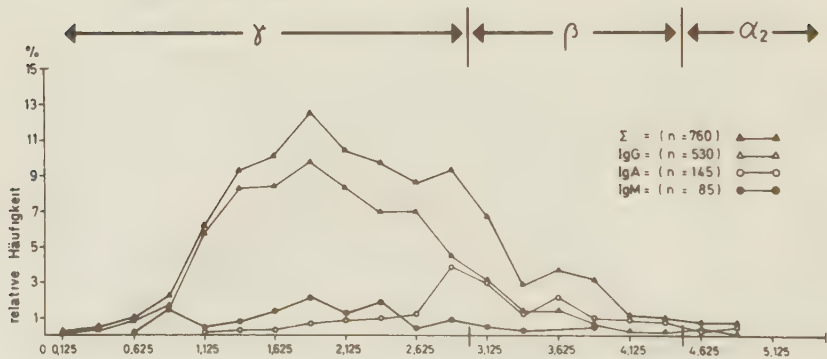


Abb. 9 : Elektrophoretische Verteilungskurve von Paraproteinen

5.4. HÄUFIGKEITS- UND ALTERSVERTEILUNG DER PARAPROTEINÄMIEN

5.4.1. Häufigkeitsverteilung der Paraproteinämien

Die Häufigkeit der einzelnen Paraproteinämie-Klassen wird in der Literatur verschieden angegeben. Die IgG-Paraproteinämien stellen, wenn nicht aus bestimmten Gründen eine spezielle Auswahl getroffen wurde, den weitaus größten Anteil (Tab. 7).

Nach einer Literaturzusammenstellung von 2727 Fällen gibt RITZMANN (187) für IgG 53,7 %, für IgA 19,8 %, für IgM 18,9 % und Gamma_L (BJ) 6,4 % an. In Tabelle 7 sind die in der Literatur mitgeteilten Fälle, soweit sie uns zur Verfügung standen, zusammengestellt. Bei einer Gesamtzahl von 4625 Fällen waren die IgG in 54,8 rel.%, die IgA in 19,3 rel.%, IgM in 18 rel.%, IgD in 0,8 rel.%, IgE in 0,02 rel.%, BENCE-JONES in 6,2 rel.%, Heavy-Chain-Disease in 0,1 rel.% und Doppelparaproteinämien in 0,3 rel.% vertreten.

Durch elektrophoretische und immunoelektrophoretische Untersuchung, unter Anwendung verschiedener H-Ketten-spezifischer Antiseren, konnte bei 962 Seren eine Paraproteinämie festgestellt und ihre Klassenzugehörigkeit ermittelt werden (Abb. 10).

Dabei ergab sich folgende Verteilung:

I.	IgG-Paraproteinämie	627 Fälle	(65 %)
II.	IgA-Paraproteinämie	175 Fälle	(18 %)
III.	IgM-Paraproteinämie	118 Fälle	(13 %)
IV.	BENCE-JONES-Paraproteinämie	29 Fälle	(3 %)
V.	Doppelparaproteinämie	13 Fälle	(1 %)

Eine IgD-, IgE-Paraproteinämie oder eine Heavy-Chain-Disease konnte nicht festgestellt werden. Die IgG-Paraproteinämien überwiegen eindeutig mit 65 %.

Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Paraproteinämie-Klassen nach dem Geschlecht der Patienten konnte unter Berücksichtigung von 915 Fällen bei allen Paraproteinämie-Formen ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts festgestellt werden (siehe auch Tab. 8 und Abb. 11).

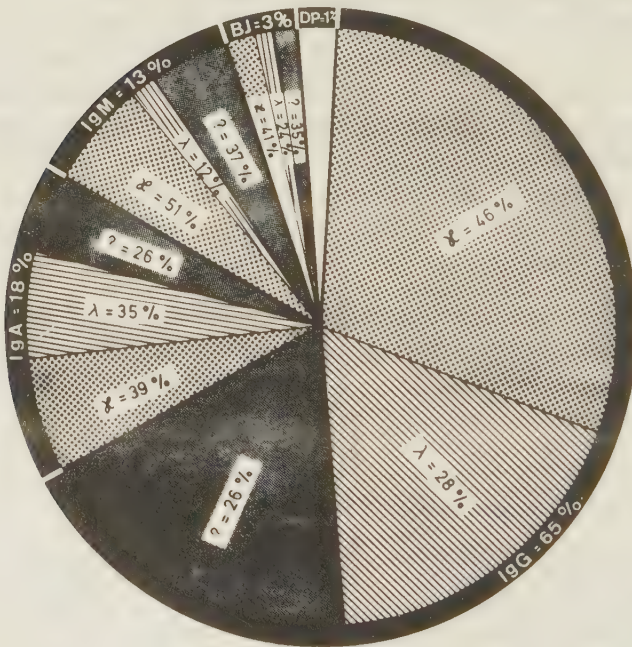


Abb. 10 : Häufigkeitsverteilung der Paraproteinämien nach ihrer Klassen- und Typen-Zugehörigkeit. Für Leicht-Kettenbestimmung stand kein Serum mehr zur Verfügung (siehe auch Text).

Berücksichtigt man nur die IgG-, IgA- und IgM-Fälle, so erhält man als Prozentrelation: IgG = 68 %, IgA = 19 % und IgM = 13 %. Ein ähnliches Verhältnis zeigen auch die von uns für die Bestimmung des elektrophoretischen Verteilungsmusters ausgewerteten Paraproteinämien ($p < 0,9$).

Die meisten Autoren geben niedrigere Relativprocente für IgG- und höhere für IgA- und IgM-Paraproteinämien an (Tab. 7). Die von uns ermittelten Häufigkeitsangaben sind im Vergleich zu den Zahlen, gewonnen aus der Summe sämtlicher uns zugänglichen Literaturfälle, signifikant unterschiedlich ($p = 0,001$). Trotz dieser Unterschiede läßt sich allgemein feststellen, daß die IgG-Paraproteinämie am häufigsten, die IgA- am zweithäufigsten und danach die IgM-Paraproteinämien vorkommen. Einige Autoren sehen jedoch ein Überwiegen der IgM- gegenüber den IgA-Paraproteinämien (104, 105, 155, 194). Für ein Überwiegen der IgA- gegenüber den IgM-Paraproteinämien spricht das Ergebnis der Zusammenstellung der in der Literatur mitgeteilten und eigenen Fälle von Paraproteinämien, wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist. Danach sind unter 5587 Paraproteinämien 1068 der Klasse A (19 %) und 950 der Klasse M (17 %) zuzuordnen.

5.4.2. Altersverteilung der Paraproteinämien

Bei Vergleich der Paraproteinämie-Klassen G, A und M sowie BENCE-JONES- und Doppelparaproteinämien konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Altersverteilung festgestellt werden (Abb. 11 und Tab. 1). Bei allen Klassen überwiegen die Patienten, die älter sind als 50 Jahre.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE	BJP	H.Ch.	D.P	Unklar	Summe
Literaturfälle	2534	893	832	36	1	286	6	15	22	4625
Häufigkeit in %	54,8	19,3	18	0,8	0,02	6,2	0,1	0,3	0,5	100
Eigene Fälle	627	175	118	-	-	29	-	13	-	962
Häufigkeit in %	65	18	13	-	-	3	-	1	-	100
Summe	3161	1068	950	36	1	315	6	28	22	5587
Häufigkeit in %	56,6	19,3	17	0,64	0,01	5,63	0,1	0,5	0,39	100

Tab. 7 : Häufigkeit der einzelnen Paraproteineinämieklassen, zusammengestellt aus Literaturangaben (11, 16, 20, 22, 23, 24, 27, 34, 38, 39, 45, 55, 62, 74, 78, 82, 90, 91, 101, 104, 106, 122, 135, 145, 147, 148, 155, 167, 185, 187, 191, 192, 193, 194, 195, 207, 209, 214, 220, 224, 235, 241, 247, 250, 251, 255, 266) und eigenen Fällen (nach FATEH-WOCHADAM, LAMERZ, KNEDEL und TSIRINBAS 1971)

Altersverteilung bei Patienten mit Paraproteinämie

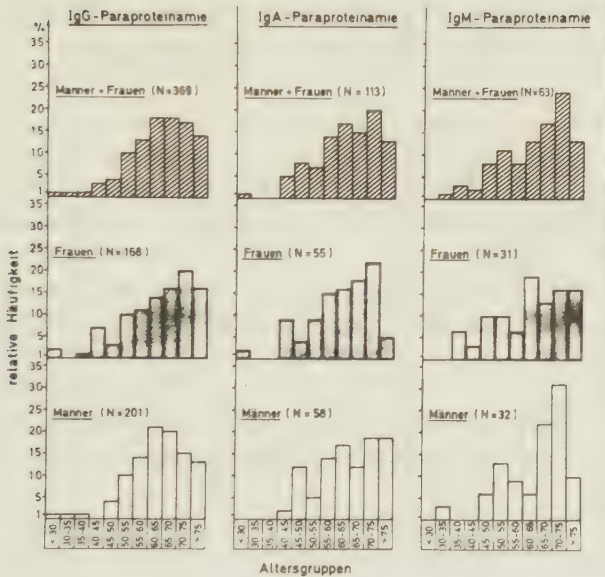


Abb. 11 : Altersverteilung bei Patienten mit Paraproteinämie in Prozent der jeweiligen Fallzahl.

Die Altersverteilung war bei beiden Geschlechtern etwa gleich. Lediglich bei den IgM-Paraproteinämien war die Anzahl der Patientinnen, die jünger waren als 50 Jahre, größer als die der Patienten.

Die Unterschiede waren jedoch im χ^2 -Test nicht signifikant. Die relative Bevorzugung des männlichen Geschlechts war bei IgG- und IgA- und BENCE-JONES-Paraproteinämien gleich stark, bei IgM-Paraproteinämien sehr gering und auch bei Doppel-

paraproteinämien sehr ausgeprägt. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtsverteilungen waren jedoch im K 2-Felder χ^2 -Test statistisch nicht signifikant.

		IgG	IgA	IgM	BJ	D.P.	Σ
♂	N	328	99	56	14	9	506
♀		262	77	55	11	4	409
♂	%	56	56	50,5	56	69	55
♀		44	44	49,5	44	31	45
Σ	N	590	176	111	25	13	915

$$\chi^2 = 2,166$$

$$p < 0,2 \text{ N.S.}$$

Tab. 8 : Häufigkeit der männlichen und weiblichen Patienten mit Paraproteinämien.
B.J. = BENCE-JONES, D.P. = Doppelparaproteinämien.

6. DISKUSSION

6.1. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI PARAPROTEINÄMIEN

Die Paraproteinämie ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters und wird besonders häufig ab dem 50. Lebensjahr angetroffen (22, 37, 102, 103, 154, 217, 245). Vereinzelt sind jedoch auch Fälle bei Jugendlichen und Kindern beobachtet worden (2, 123, 175, 197). RUBINSTEIN (197) berichtete 1949 über einen 16 Jahre alten und PORTER (175) 1963 über einen 7 Jahre alten Jungen mit Plasmocytom. Unser jüngster Patient mit Paraproteinämie war drei Jahre alt. Bei diesem Kind fanden wir jedoch keinen Anhalt für das Vorliegen eines Plasmocytoms oder einer anderen malignen Erkrankung des lymphoplasmoretikulären Systems. Bei IgM-Paraproteinämie war kein Patient unter 30 Jahre alt. 88 % unserer 582 Patienten waren älter als 50 bzw. 48 % über 65 und nur 3 % unter 40 Jahre alt. Diese Angaben sind mit denen von GESCHICKTER (64), RAMSBOTT (181), BAYRD (57), SNAPPER (217), INNES (96), FEINLEIB (57), AXELSSON (7), GLENCHUR (66), OSSERMANN (163), BACHMANN (10) und RIVA (191) nahezu identisch.

Die Altersverteilung ist nach unseren Untersuchungen bei Paraproteinämien der Klasse G, A und M sowie bei beiden Geschlechtern gleich. Zu erwähnen ist lediglich, daß bei den IgM-Paraproteinämien die Anzahl der weiblichen Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, größer war als bei den männlichen Patienten.

Die Angaben über die relative Häufigkeit der Paraproteinämien in der Welt variieren in der Literatur zwischen 0,12 % - 4,6 % (7, 8, 22, 41, 43, 46, 74, 116, 135, 159, 178, 182, 187, 191, 207, 210, 224, 226, 227, 248) und scheinen in Israel besonders hoch zu sein. Mit zunehmender Verbreitung der Elektrophorese in der Diagnostik innerer Krankheiten nimmt auch die Zahl der Paraproteinämien zu; und zwar

besonders die Fälle werden häufiger, bei denen z.Zt. der Diagnosestellung keine Symptome für Plasmocytom, M. WALDENSTRÖM oder andere lymphoplasmoretikuläre Erkrankungen vorliegen (116, 187, 217). Nach Angaben von MC MAHON und CLARK (131) im Jahre 1956 kommen auf 100 000 Einwohner jährlich 10 Sterbefälle an Myelomen; die Zahl der Patienten mit M.WALDENSTRÖM ist noch seltener. AXELSON und HÄLLEN (8) untersuchten 6995 Seren von Personen über 25 Jahre und fanden in 0,92 % eine Paraproteinämie. Mit zunehmendem Alter nimmt die relative Häufigkeit der Paraproteinämie zu. HÄLLEN (74) und DERYCKE (41) fanden unter 294 bzw. 500 Personen über 70 Jahre in etwa 3 % (n = 9 bzw. 15) eine Paraproteinämie ohne nachweisbares Plasmocytom oder M. WALDENSTRÖM.

Entsprechend den meisten Statistiken (7, 10, 22, 25, 64, 96, 105, 110, 118, 158, 191, 217, 218, 245) waren auch in unserem Krankengut (n = 915) Männer mit 55 % leicht bevorzugt befallen. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts war bei IgG-, IgA- und BENCE-JONES-Paraproteinämie gleich stark (56 % : 44 %), bei IgM-Paraproteinämien sehr gering (50,5 % : 49,5 %) und bei Doppelparaproteinämien deutlicher ausgeprägt (69 % : 31 %). In der Übersicht von SNAPPER (218) ist das Verhältnis Männer : Frauen 65 % : 35 %, in der von INNES und NEWALL (96) 3 : 2, in der von AXELSON (7) 36 : 28 Fälle, in der von WALDENSTRÖM (245) 71 : 57 Fälle, in der von RIVA (191) 51,2 : 48,8 % (Gesamtzahl der Fälle: 230), in der von SCHEIFFARTH (204) 19 : 16 Fälle und in der von BACHMANN (10) 323 : 231 Fälle.

6.2. ELEKTROPHORETISCHE SERUMEIWEISSVERÄNDERUNGEN BEI PARAPROTEINÄMIEN

Die Elektrophorese des Serums und des Urins stellt eine wichtige Untersuchung für die Diagnostik paraproteinämischer Erkrankungen dar (120, 165, 194, 241) und wurde bei Myelompatienten erstmalig von LONGWORTH, SHEDLOWSKY und McINNES (128)

durchgeführt. Das charakteristische Merkmal bei Paraproteinämien ist das Auftreten eines schmalbasigen Gradienten, die Höhe bzw. Konzentration des M-Gradienten ist jedoch nicht von Bedeutung, da diese in weiten Grenzen variieren kann.

Nach unseren Untersuchungen an 761 Paraproteinämien betrug der Mittelwert der elektrophoretisch (CAF) bestimmten Paraproteinkonzentrationen $3,1 \pm 2$ g% bei einem Höchstwert von 11 g% und niedrigstem Wert von 0,39 g%. Entsprechende Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (9, 75, 120, 225). Von LAURELL (120) wird ein Höchstwert von 12,6 g% angegeben, von PUTNAM (176) ein Mittelwert von 4 g% bei einer Variationsbreite von 0,1 - 9,0 g%. Im allgemeinen ist die Konzentration des M-Gradienten bei Patienten mit Plasmocytom bzw. M. WALDENSTRÖM höher als bei Patienten, bei denen keine Erkrankung des lymphoretikulären Zellsystems vorliegt (BACHMANN 1965, KNEDEL und FATEH 1968). Wir, wie auch LAURELL (120) und BACHMANN (10), konnten weder zwischen der elektrophoretischen Mobilität und der Konzentration des M-Gradienten noch zwischen diesem und der Klasse des Paraproteins eine statistisch gesicherte Beziehung feststellen. Die Häufigkeitsverteilung der Paraproteinfälle hinsichtlich der Konzentration des M-Gradienten war bei allen Paraproteinämieklassen etwa gleich, wobei 40,7 % aller Paraproteinämiefälle eine M-Konzentration von 2 - 4 g% aufwiesen. Bei 5,9 % der Patienten hatte der M-Gradient Konzentrationen zwischen 0,4 - 1 g% und zwar im Elektrophoresediagramm kaum erkennbar. Bei einigen Patienten, welche hier nicht berücksichtigt sind, war die Diagnose nur immunoelektrophoretisch gestellt worden; das Elektrophoresediagramm zeigte bei diesen Patienten entweder überhaupt keine auf Paraproteinämie verdächtige Veränderung, oder sie war lediglich durch eine Asymmetrie der Gamma oder Beta-Fraktion auffällig. Bei den Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung ist im Serum zumeist kein M-Gradient nachweisbar. Dieser ist jedoch in der Urinelektrophorese immer vorhanden und weist Mobilitäten zwischen Alpha und Gamma, meistens

jedoch im Beta/Gamma-Bereich auf (118, 130, 199).

Bei der Konzentrationsangabe der elektrophoretischen Fraktionen ist zu berücksichtigen, daß die verschiedenen Methoden (Papierelektrophorese, freie Elektrophorese nach TISELIUS, CAF-Elektrophorese, Agar-Gel-Elektrophorese) unterschiedliche Werte zeigen können. Zwei Methoden sind zur Zeit am meisten gebräuchlich: die Papier- und die CAF-Elektrophorese. Die CAF-Elektrophorese hat den Vorteil, daß sie trotz kürzerer Laufzeit und geringerem Arbeitsaufwand reproduzierbarere und exaktere Ergebnisse liefert. Bekanntlich sind die Gamma-Globulin-Normwerte bei der CAF-Elektrophorese niedriger, die Albumine höher als bei der Papierelektrophorese (92). Aufgrund unserer Vergleichsuntersuchungen von 100 Paraproteinämien kann jedoch der Relativprozentwert des M-Gradienten von CAF- und Papierelektrophorese - im Gegensatz zum erhobenen Befund bei Normalseren - direkt verglichen werden, da die beiden Werte nahezu identisch sind.

(Mittelwert des Faktors:

$$\frac{\text{Konzentration des M-Gradienten in der Papierelektrophorese}}{\text{Konzentration des M-Gradienten in der CAF-Elektrophorese}} = 1,02 \pm 0,01)$$

Die Hyperproteinämie ist bei Paraproteinämien der Klassen G, A und M neben den M-Gradienten einer der häufigsten und charakteristischsten Eiweißveränderungen (17, 26, 37, 63, 71, 72, 73, 80, 85, 93, 102, 105, 125, 163, 171, 176, 189, 204, 217, 218, 225, 245, 253, 258, 259) und wurde von uns in 61 % der 759 Fälle gefunden. Sie trat bei IgG- in 62,2 %, bei IgA-Paraproteinämie in 56,6 % und bei IgM-Paraproteinämie in 49,3 % der Fälle auf. Das Gesamteiweiß war mit $\bar{x} \pm s = 9,1 \pm 2,46$ g% gegenüber der Norm signifikant erhöht. Entsprechende Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (183, 85, 204, 217, 218, 225, 176, 258, 259). Vereinzelt wurden auch Gesamteiweißwerte von über 23 g% beschrieben

(85, 253, 258); in unserem Krankengut hatten zwei Patienten ein Gesamteiweiß um 17 g%.

Zwischen den drei Paraproteinämieklassen besteht bezüglich des Gesamteiweißes kein wesentlicher Unterschied (85, 225). Anders als bei dem Plasmocytom, tritt bei Patienten mit sogenannten benignen Paraproteinämien, bei denen keine maligne Erkrankung des plasmoretikulären Systems vorliegt, selten eine Hyperproteinämie auf (10, 22, 35, 40, 59, 74, 75, 78, 79, 94, 95, 97, 107, 110, 111, 112, 133 - 135, 159, 160, 162, 169, 178, 179, 191, 210, 211, 216, 223, 237, 242, 244, 264). Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß bei diesen Patienten selten eine Paraproteinkonzentration von über 1,7 g% gefunden wird (110). In 33 % der Paraproteinämiefälle wurde von uns eine Normoproteinämie und in 5,66 % sogar eine Hypoproteinämie (4 - 6 g%) festgestellt. Es handelte sich dabei um 27 IgG-, 13 IgA- und 3 IgM-Paraproteinämien. Die Hypoproteinämie bei diesen Patienten hängt wahrscheinlich mit der gleichzeitig bestehenden Proteinurie infolge Nierenerkrankung zusammen, dies erklärt auch den viel selteneren Befund einer Hypoproteinämie bei IgM-Paraproteinämien. Bereits 1928 wies PERLZWEIG (171) darauf hin, daß bei Myelompatienten neben den charakteristischerweise erhöhten auch normale Gesamteiweißwerte vorkommen; andere Autoren fanden sogar Hypoproteinämien (28, 36, 204, 222). Die Hyperproteinämie ist die Folge der starken Gamma-Globulin-Synthese (37, 113, 245, 256, 259) bei nicht ausreichender Verminderung der absoluten Albuminkonzentration. Nach WUHRMANN (259) besteht normalerweise zur Konstanthaltung des Gesamtproteingehaltes im Serum eine inverse Beziehung zwischen der Albumin- und der Gamma-Globulinkonzentration: bei zunehmender Globulinfraktion kommt es aus regulatorischen Gründen zu einer Einschränkung der Albuminsynthese. Bei einer Störung dieses Regulationsmechanismus, wie es bei Paraproteinämien und gewissen Autoimmunerkrankungen der Fall ist (85, 259), entwickelt sich eine Hyperproteinämie.

Im Gegensatz zu den erwähnten Befunden bei den drei Paraproteproteinämieklassen (IgG, IgA, IgM) zeigen die Patienten mit sogenanntem BENCE-JONES-Plasmocytom entweder eine Normo- oder eine Hypoproteinämie (84, 118, 132, 161, 198, 201, 208, 217, 218, 219, 252). Hinsichtlich des Gesamteiweißes besteht zwischen den Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung und denen mit den übrigen Paraproteinämien ein deutlicher Unterschied (118). Dieses Verhalten ist durch das Fehlen des Paraproteingradienten im Serum sowie durch die immer vorhandene Proteinurie bei Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung bedingt.

Nach unseren Untersuchungen, wie auch nach den mitgeteilten Befunden anderer Autoren (1, 37, 75, 119, 120, 154, 176, 177, 218, 225, 258) besteht bei paraproteinämischen Hämoblastosen eine Verminderung der absoluten Albumin- und eine Vermehrung der Alpha₂-Globulin-Konzentration. Bei BENCE-JONES-Paraproteinämie war bezüglich der Alpha₂-Konzentration keine statistisch signifikante Konzentrationsänderung zu beobachten. Eine Vermehrung der Alpha-Globuline war bei allen Paraproteinämien nachweisbar, sie war jedoch nur bei der IgG-Paraproteinämie statistisch signifikant.

BJÖRNBOE (18) stellte zwischen der Konzentration des Albumins und der des Paraproteins eine negative Korrelation fest. Wir, wie auch LAURELL (122) konnten eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen den beiden Größen nicht feststellen, wenn auch eine solche Tendenz zu bestehen scheint (75). Der Grad der Hypoalbuminämie ist sowohl von der Klasse als auch von der Mobilität des Paraproteins unabhängig.

6.3. HÄUFIGKEIT, KAPPA-LAMBDA-VERTEILUNG UND ELEKTRO- PHORETISCHE MOBILITÄT DER VERSCHIEDENEN PARA - PROTEINÄMIEKLASSEN

Bei der malignen Entartung des immunglobulinbildenden Zellsystems (sog. paraproteinämische Hämoblastosen) kommt es zu einer exzessiven, im einzelnen Fall jedoch graduell unterschiedlichen Vermehrung der physiko-chemisch, strukturell, immunologisch und wahrscheinlich auch funktionell einheitlichen Immunglobuline. Die Homogenität dieser Immunglobuline (Paraproteine) bei einem Patienten legt den Gedanken nahe, daß diese Erkrankungen (Plasmocytom, M.WALDENSTRÖM und verwandte Erkrankungen) durch maligne Transformation eines einzigen "Clons" entstehen. ASKONAS (5) konnte zeigen, daß die stärkegelelektrophoretische Heterogenität eines IgG-Myelomproteins der Maus - von anderen Autoren auch für Myelomproteine des Menschen beschrieben (167, 205, 206, 208) - durch Veränderungen der elektrischen Ladung erst im Plasma zustande kommt. Der Autorin gelang es nachzuweisen, daß die monoclonalen Zellen nur eine einzige molekulare Form von Immunglobulinen synthetisieren und sezernieren.

Die individuelle Variabilität der einzelnen "Paraproteine" bei verschiedenen Patienten steht in direktem Zusammenhang mit der enormen Variabilität der normalen Immunglobuline bzw. Antikörper. Setzt man voraus, daß die Menge der Immunglobuline in einem gesunden Organismus in direktem Zusammenhang mit der Zahl der sie bildenden Zellen bzw. Zellclone steht und die Entartungsfähigkeit bzw. die Chance, sich dem normalen Kontrollmechanismus zu entziehen, bei allen immunglobulinbildenden Zellen gleich groß ist, dann müßte

1. die Häufigkeit der einzelnen Paraproteinämie-Klassen annähernd äquivalent sein mit den Prozentanteilen der einzelnen Immunglobuline im normalen Serum,

2. die Kappa:Lambda-Verteilung der Paraproteine mit der der normalen Immunglobuline übereinstimmen,
3. die elektrophoretischen Verteilungsmuster der Paraproteine mit denen der jeweiligen Immunglobuline identisch sein, d.h. viel häufiger Paraproteine auftreten, die im Bereich um den Mittelwert der Verteilungskurve ihres normalen Immunglobulintyps beweglich sind.

Zu 1. :

Wie aus unseren dargelegten Ergebnissen sowie auch aus Tab. 7, in der alle uns aus der Literatur bekannt gewordenen Paraproteinämien zusammengestellt sind, hervorgeht, stimmt die Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Paraproteinämie-Klassen mit der Rangordnung der Konzentrationsgröße ihrer korrespondierenden Immunglobuline überein: IgG > IgA > IgM > IgD > IgE. Die IgG-Paraproteinämie ist die häufigste Paraproteinämie-Form, wie auch die normalen IgG den Hauptanteil der normalen Immunglobuline ausmachen. Auch LAURELL (121) und FRANKLIN (61) erwähnen, daß zwischen der relativen Häufigkeit der Paraproteinämien und der Konzentration der Immunglobuline eine Parallelität besteht. Bei einem statistischen Vergleich ($k \times 2$ Felder χ^2 -Test) konnten wir jedoch feststellen, daß zwischen der relativen Häufigkeit der Paraproteinämien und der relativen Konzentration der Mittelwerte der normalen IgG-, IgA- und IgM-Globuline (ohne Berücksichtigung ihrer Altersabhängigkeit) ein signifikanter Unterschied besteht, und zwar sowohl für unsere als auch für die in der Literatur mitgeteilten Daten. Die Häufigkeit der IgG-Paraproteinämien (65 %) liegt niedriger und die der IgA-Paraproteinämien (18 %) höher, als ihren relativen Anteilen im Normalserum (77 % bzw. 13 %) entspricht. Dabei sind unsere Werte besser mit der relativen Konzentration der normalen Immunglobuline vergleichbar als die der meisten anderen Autoren. Lediglich TISCHENDORF (228) gibt einen höheren Relativanteil für IgG-Paraproteinämien an (80 %),

der mit dem prozentualen Anteil der normalen IgG nahezu völlig übereinstimmt. Für die bestehenden Differenzen zwischen dem Relativanteil der IgA-Paraproteinämien (18 %) und dem der normalen IgA (13 %) kommen folgende Punkte in Betracht:

- a) Die Konzentration der IgA-Globuline ist bei älteren Menschen, bei denen die Paraproteinämien häufig auftreten, höher als bei den Jüngeren, was entweder eine gesteigerte Synthese oder höhere Zahl der IgA-produzierenden Zellen voraussetzt. SCHICK und BECKER (161) konnten einwandfrei zeigen, daß der IgA-Spiegel bei 55- bis 65-Jährigen (15 %) signifikant höher liegt als bei 20- bis 30-Jährigen (12,8 %). Über die prozentuale Verteilung der IgA, IgG und IgM produzierenden Zellen bei älteren und jüngeren Menschen ist z.Zt. nichts bekannt.

Noch höher ist nach Untersuchungen von HAFERKAMP (76, 77) der IgA-Spiegel bei 61 bis 91 Jahre alten Personen. Berechnet man aus den angegebenen Daten den Relativanteil der einzelnen Immunglobuline bei Personen dieser Altersgruppe, so erhält man für IgG 72,5 %, für IgA 20,3 %, für IgM 7,2 %. Trotz der gleichzeitigen IgG-Vermehrung im Alter überwiegt somit die relative Vermehrung der IgA-Globuline. Vergleicht man die von uns festgestellten Häufigkeiten der einzelnen Paraproteinämien mit den von HAFERKAMP mitgeteilten Daten sowie den errechneten Prozentanteilen der normalen Immunglobuline bei Personen zwischen 46 bis 91 Jahren, so besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Häufigkeitsverteilungen. Nach unseren Untersuchungen sind nämlich 84 % der Patienten mit Paraproteinämien älter als 50 Jahre bzw. 45 % über 60 Jahre.

- b) Die Menge der IgA-Globuline im normalen menschlichen Körper bzw. ihr relativer Anteil unter den Immunglobulinen ist viel größer als es der Serumspiegel angibt, wenn man besonders den IgA-Gehalt der verschiedenen Sekrete und der Lymphe sowie das sekretorische IgA mit in Betracht zieht. TOMASI und Mitarbeiter konnten 1963 zeigen, daß von den Immunglobulinen der externen Sekrete (Milch, Colostrum, Speichel, Tränenflüssigkeit, Magen- und Darmsekrete, Galle) das IgA die Hauptkomponente darstellt (29, 230 - 232). Faßt man die Ergebnisse der Untersuchungen der letzten Jahre bezüglich der IgA-Antikörperbildung zusammen, so ist das tatsächliche Verhältnis der IgA-/IgG-Antikörper viel höher als es den Serumspiegeln dieser beiden Immunglobuline entspricht; dasselbe gilt für die Zahl der Plasmazellen.

Aufgrund der obigen Ausführungen muß angenommen werden, daß die maligne Transformation der Zellclone, die verschiedene Immunglobulin-Klassen produzieren, zufällig und nicht gerichtet ist.

Zu 2. :

Die quantitative Bestimmung der Kappa- und Lambda-Moleküle im Normalserum bzw. an isoliertem IgG wurde erstmalig im Jahre 1963 von MANNIK und KUNKEL (141) mit präzipitierenden Anti-BENCE-JONES-Seren durchgeführt. Sie fanden 60 % IgG-Moleküle mit Kappa- und 30 % mit Lambda-Leicht-Kettentyp. Die verbleibenden 10 % der IgG-Moleküle waren nicht typisierbar. Mit spezifischer Immuninhibitions-Technik konnte FAHEY (70) 1963 das Frequenzverhältnis der Leicht-Ketten-Typen der drei Immunglobuline G, A und M sowie das der im normalen Urin vorkommenden BENCE-JONES-Proteine feststellen. Es kann heute für die Gesamt-Immunglobuline, IgG-Globuline und IgM-Globuline im Normalserum eine Kappa:Lambda-Relation von 2 : 1 und für IgA-Globuline eine von 1 : 1 angenommen werden. Weiterhin konnten BERNIER und CEBRA 1965 (15) durch

fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen feststellen, daß die Relation zwischen Kappa-Molekül enthaltenden und Lambda-Molekül enthaltenden Zellen in der Milz etwa 63 : 36 ist. Die "Paraproteine" bestehen jeweils aus einheitlichen Molekülen und gehören somit wie ein spezifisches Antikörpermolekül entweder dem Kappa- oder Lambda-Leicht-Kettentyp an.

Von unseren 691 Fällen, bei denen der Leicht-Kettentyp bestimmt war, gehörten 431 Paraproteine dem Antigentyp Kappa (62,4 %) und 250 dem Lambda-Typ (37,6 %) an. Das Kappa-Lambda-Verhältnis beträgt somit für die Summe der Paraproteinämien ca. 1,7 : 1 (26 Paraproteine bei 13 Fällen von Doppelparaproteinämien sind bei diesen Angaben nicht berücksichtigt).

Von den 467 IgG-Paraproteinämie-Seren waren 291 (62 %) vom Antigentyp Kappa und 176 (38 %) vom Antigentyp Lambda (Tab. 9). Das Verhältnis Kappa : Lambda beträgt somit 1,7 : 1.

56 % aller IgGK- und 50 % aller IgGL-Paraproteinämien waren männlichen, 44 % bzw. 50 % weiblichen Geschlechts. Es scheint, daß der Antigentyp Kappa bei Männern häufiger anzutreffen ist als bei Frauen. Die Unterschiede sind jedoch im Vierfelder- χ^2 -Test ($p < 0,3$) nicht signifikant (Tab. 9). Bei 130 IgA-Paraproteinämien wurde in 68 Fällen der Antigentyp Kappa (52 %), in 62 Fällen (48 %) der Antigentyp Lambda festgestellt. Das Verhältnis Kappa : Lambda beträgt ca. 1 : 1.

Bezüglich der Häufigkeit der Antigentypen Kappa und Lambda bei den weiblichen und männlichen Patienten bestand kein wesentlicher Unterschied, wenn auch der Antigentyp Lambda bei den männlichen, der Antigentyp Kappa bei den weiblichen Personen relativ häufiger anzutreffen war (Tab. 10). Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht festgestellt werden. Von 67 IgAK-Paraproteinämie-Fällen waren 52 % Männer und 48 % Frauen, von 54 IgAL-Paraproteinämien jedoch 68 % Männer und 32 % Frauen (Tab. 10).

	IgGK	IgGL	Summe	K : L
♂	151	81	232	1,9 : 1
♀	119	82	201	1,4 : 1
Summe	270	163	433	1,7 : 1
Ge- schlecht unbekannt	21	13	34	1,6 : 1
Summe	291	176	467	1,7 : 1

$$\chi^2 = 1,587$$

$$p > 0,30 \text{ N.S.}$$

Tab. 9 : Geschlechtsverteilung bei IgGK- und IgGL-Paraproteinämien
K = Kappa; L = Lambda.

	IgA K	IgA L	Summe	K : L
♂	35	33	68	1 : 1
♀	32	21	53	1,5 : 1
Summe	67	54	121	1,2 : 1
Ge- schlecht unbekannt	1	8	9	0,13 : 1
Summe	68	62	130	1 : 1

$$\chi^2 = 0,629$$

$$p > 0,60 \text{ N.S.}$$

Tab. 10 : Häufigkeit der Kappa- und Lambda-Typen bei männlichen und weiblichen Patienten mit IgA-Paraproteinämie.

Von 75 IgM-Paraproteinen waren insgesamt 60-mal die IgM-Paraproteine vom Kappa- (80 %) und 15-mal vom Lambda-Typ (20 %) nachweisbar (Tab. 11). Das Verhältnis Kappa : Lambda ist somit 4 : 1. Hinsichtlich der Kappa- und Lambda-Verteilung zwischen Männern und Frauen bestand wie bei der IgG-Paraproteinämie statistisch kein signifikanter Unterschied, wenn auch hier der Antigentyp Kappa mit 82 % bei den Männern gegenüber 76 % bei den Frauen häufiger anzutreffen war (Tab. 11). 55 % aller IgMK-Paraproteinämie-Fälle waren männlichen Geschlechts, wohingegen von den IgML-Fällen 47 % Männer waren.

	IgMK	IgML	Summe	K : L
♂	32	7	39	4,5 : 1
♀	26	8	34	3,2 : 1
Summe	58	15	73	3,8 : 1
Ge- schlecht unbekannt	2		2	
Summe	60	15	75	4 : 1

$$\chi^2 = 0,088$$

$$p > 0,99 \text{ N.S.}$$

Tab. 11 : Kappa- und Lambda-Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten mit IgM-Paraproteinämien.

Bei 19 Patienten mit BENCE-JONES-Proteinämie oder -Proteinurie wurde die Leicht-Ketten-Zugehörigkeit des BENCE-JONES-Proteins untersucht. In 12 Fällen war es vom Kappa- und in 7 Fällen vom Lambda-Ketten-Typ. Das entspricht einer Frequenz von 63,5 % für den Kappa- und 36,5 % für den Lambda-Ketten-Typ (Tab. 12). Das Verhältnis Kappa : Lambda betrug 1,7 : 1. Die Häufigkeit des Kappa- bzw. Lambda-Antigentyps war bei den weiblichen und männlichen Patienten gleich (Tab. 12).

	BP K	BP L	Summe	K : L
♂	7	4	11	1,7 : 1
♀	5	3	8	1,6 : 1
Summe	12	7	19	1,7 : 1

$$\chi^2 = 0,185$$

$$p > 0,80 \text{ N.S.}$$

Tab. 12 : Kappa- und Lambda-Typ-Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinämie

Eine Zusammenstellung von den in der Literatur veröffentlichten Paraproteinämiefällen, bei denen eine Leicht-Kettentypisierung vorgenommen wurde, zeigt Tabelle 13. Es sind dabei auch die Veröffentlichungen berücksichtigt worden, bei denen die Leicht-Kettentypisierung nicht im Zusammenhang mit der Verteilung der Leicht-Ketten bei den einzelnen Paraproteinämie-Klassen durchgeführt wurden. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß das Verhältnis Kappa : Lambda bei IgG-Paraproteinämien wie 2 : 1, bei IgA-Paraproteinämien wie 1 : 1

und bei IgM-Paraproteinämien etwa wie 4 : 1 ist. Dieses Verhältnis bleibt auch für die Summe (IgG = 1183 Fälle, IgA = 360 Fälle, IgM = 308 Fälle) der in der Literatur publizierten und selbst typisierten Paraproteinämien bestehen (Tab. 13).

Zahl der Fälle		Literatur-Fälle		Eigene Fälle		Summe	
		K	L	K	L	K	L
IgG	N	477	239	291	176	768	415
	rel. %	67	33	62	38	65	35
IgA	N	108	122	68	62	176	184
	rel. %	47	53	52	48	49	51
IgM	N	189	44	60	15	249	59
	rel. %	81	19	80	20	80	20
BJP	N	55	52	12	7	67	59
	rel. %	51	49	63	37	53	47
IgD	N	3	30	-	-	3	30
	rel. %	9	91	-	-	9	91
IgE	N	-	1	-	-	-	1
	rel. %	-	-	-	-	-	-

Tab. 13 : Die Leicht-Kettenverteilung der einzelnen Paraproteinklassen, zusammengestellt aus Literaturangaben (14, 21, 24, 30, 38, 55, 60, 78, 81, 82, 122, 136, 140, 147, 149, 174, 251, 255) und eigenen Fällen (nach FATEH-MOGHADAM, LAMERZ, KNEDEL und TSIRIMBAS, 1971)

ZAWADZKI (265) untersuchte 200 Paraproteinämien und fand bei IgG-Paraproteinämien 60 % Kappa- und 38 % Lambda-Typen, bei IgA-Paraproteinämien 55 % Kappa und 40 % Lambda und bei IgM-Paraproteinämien in einem Fall Kappa und 5-mal Lambda-Typen. Insgesamt betrug das Verhältnis Kappa : Lambda 57,5 % : 38,5 %. In 4 % der Fälle war eine Typisierung nicht möglich. Bei BENCE-JONES-Plasmocytom konnten wir ebenfalls wie ZAWADZKI eine Kappa : Lambda-Relation von 1,7 : 1 feststellen;

die Angaben in der Literatur variieren zwischen 1 : 1 und 2 : 1. Die bisher mitgeteilten Ergebnisse sowie unsere Befunde zeigen, daß die Kappa : Lambda-Verteilung bei Gesamt-paraproteinämien mit der der Gesamtimmunglobuline, die der IgG-Paraproteinämien mit der der IgG-Globuline und die der IgA-Globuline identisch ist. Das ist eine Bestätigung für die Hypothese, daß die Kappa und Lambda produzierenden Zellen proportional ihrem relativen Vorkommen maligne entarten bzw. mutieren.

Nach allen bisherigen Mitteilungen sowie eigenen Ergebnissen (Tab. 13) sind die IgMK-Proteinämien 4-mal häufiger als IgML, obwohl die Relation Kappa : Lambda im Normalserum für IgM-Globuline 2 : 1 ist. Zwischen der Kappa : Lambda-Verteilung bei IgM und den übrigen Paraproteinämien besteht ein signifikanter Unterschied. Eine Erklärung für das 4-mal häufigere Vorhandensein von Kappa-Ketten bei monoclonalem IgM muß zur Zeit hypothetisch bleiben. Nach WOLLHEIM könnte man es sich wie folgt vorstellen (255): Nimmt man für die Kappa-Moleküle einen größeren Umsatz bei gleicher Synthesefähigkeit der Kappa- und Lambda-bildenden Zellen an, so müßte die relative Serumkonzentration für IgM-Kappa niedriger sein als das der relativen Anzahl der Kappa-bildenden Zellen entspricht. Um im normalen Serum die bekannte Kappa : Lambda-Rate von 2 : 1 für IgM zu erreichen, müßten mehr als 2-mal so viele Kappa-bildende Zellen vorhanden sein. Würden nun analog zu den IgG-Paraproteinämien die beiden Zelltypen im Verhältnis ihres natürlichen Vorkommens maligne entarten, so müßte daraus ein stärkeres Überwiegen der Kappa-IgM-Paraproteinämien resultieren. Nach der Auffassung von EPSTEIN (47) wird IgM-Lambda bevorzugt im fötalen Leben gebildet. Es ist also möglich, daß das Verhältnis Kappa : Lambda mit dem Alter wächst. Wenn die beiden oben genannten Hypothesen nicht zutreffen, dann müßte eine selektive Bevorzugung von Kappa-bildenden Zellen für die maligne Entartung bestehen. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß man bei IgM-Paraproteinen mit Kälteagglutinineigenschaft

nur selten IgM-Paraproteine mit Lambda-Ketten gefunden hat (82). Von 33 Fällen einer IgD-Paraproteinämie wurden nur 3-mal Kappa-Ketten nachgewiesen. Somit kommen 10-mal häufiger IgD-Lambda- als IgD-Kappa-Paraproteinämien vor. Die einzige bekannt gewordene IgE-Paraproteinämie ist vom Lambda-Typ. Angaben über Kappa : Lambda-Normalverteilung fehlen bis jetzt. Es wurden Fragen aufgeworfen, ob irgendwelche Zusammenhänge zwischen dem Leichtkettentyp des Paraproteins, dem klinischen Bild, der Verlaufsform, der Therapieansprechbarkeit oder den physikalisch-chemischen Eigenschaften bestehen.

Nach unseren Beobachtungen bestehen keine Unterschiede der Leicht-Kettenverteilung bei Paraproteinämien hinsichtlich des Geschlechts, d.h. das wechselnde Überwiegen von Kappa oder Lambda bei den einzelnen Paraproteintypen ist zufällig. In der uns zur Verfügung stehenden Literatur wurde keine Unterscheidung zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit Paraproteinämien bei Untersuchung des Leicht-Kettentyps gemacht.

Nach unseren Untersuchungen besteht auch keine Korrelation zwischen dem Leicht-Kettentyp und der elektrophoretischen Beweglichkeit eines Paraproteins, wenn auch die elektrophoretische Lambda-Kettenverteilung eine Tendenz zu höheren Mobilitätswerten erkennen läßt. FAHEY (55), WOLLHEIM (255) und LAURELL (122) kommen bei ihren Untersuchungen zu den gleichen Ergebnissen.

Zu 3. :

Die elektrophoretische Häufigkeitsverteilung der normalen IgG- und IgM-Globuline lassen sich nach dem graphischen Test (siehe statistische Berechnungen) am besten durch eine angepaßte Normal-Verteilungskurve zweiter Art (Log-Normalverteilung) und die IgA-Globuline durch eine Normalverteilung erster Art annähernd darstellen (FATEH-MOGHADAM und Mitarbeiter 1971), was mit den erhobenen Ergebnissen bei Para-

proteinämien übereinstimmt. Unter Berücksichtigung der Art der Normalverteilung der einzelnen Immunglobulin- und Paraprotein-Mobilitäten und Konzentrationsverteilung eines kartonelektrophoretisch aufgetrennten normalen Pool-Serums (FATEH-MOGHADAM und Mitarbeiter 1971) sowie die festgestellte Häufigkeitsverteilung der M-Gradienten bei verschiedenen Paraproteinämien wurde sowohl für normale als auch für Paraproteine eine angepaßte elektrophoretische Verteilungskurve aufgestellt und in Abb. 13 vergleichend übereinander dargestellt. Wie aus dieser Abbildung zu entnehmen ist, erstreckt sich die elektrophoretische Verteilung der Paraproteine wie der normalen Immunglobuline vom Alpha_2 - bis in den langsamen Gamma-Bereich und zeigt eine deutliche Ähnlichkeit: Die häufigsten IgG-Paraproteine kommen wie normale IgG-Globuline im Gamma-Bereich, die häufigsten IgA-Paraproteine wie die normalen IgA-Globuline im Gamma/Beta-Bereich und die häufigsten IgM-Paraproteine wie die normalen IgM-Globuline im Gamma_{2-1} -Bereich vor. Die Übereinstimmung der elektrophoretischen Häufigkeitsverteilung der Paraproteinämien und der normalen Immunglobuline wurde auch von anderen Autoren ohne exakten Vergleich erwähnt (3, 12, 90, 121, 166, 177, 194). Aufgrund des exakten statistischen Vergleichs im KOLMOGOROFF-SMIRNOFF - wie auch dem χ^2 -Test konnten wir jedoch feststellen, daß die von uns ermittelten (nicht angepaßten) Verteilungskurven der Immunglobuline G und A von den zugehörigen Paraprotein-Häufigkeitsverteilungen signifikant unterschiedlich sind. Das Verteilungsmuster der IgM-Globuline zeigt keine signifikanten Unterschiede von dem der IgM-Paraproteine, so daß die Hypothese gleicher Verteilung in diesem Fall nicht abgelehnt werden kann. Die IgG- und IgA-Paraproteine schneller Beweglichkeit sind häufiger als die normalen IgG- und IgA-Konzentrationen entsprechender Mobilität. Aufgrund der methodischen Schwierigkeiten (die elektrophoretischen Verteilungsmuster der Paraproteine wurde in der CAF-Elektrophorese bestimmt, während die Verteilung der Immunglobuline mit der Kartonelektrophorese bestimmt wurden) ist dieser Vergleich bzw. diese Aussage nur mit Vorbehalt verwertbar. Die bestehenden Unterschiede können unter

anderem entweder damit erklärt werden, daß die Verteilungsmuster der normalen Immunglobuline im Alter zugunsten der schneller beweglichen Moleküle verschoben sind oder dadurch, daß die Zellen, welche die Immunglobuline größerer Mobilität bilden, eher maligne entarten.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

Eines der charakteristischen Merkmale der Paraproteinämien ist das Auftreten eines - in seltenen Fällen zweier oder mehrerer - schmalbasiger, zumeist hoher Gradienten im Serum- und/oder Urin-Elektrophoresediagramm, welche auch als M-Gradienten bezeichnet werden. Häufig ist dieser zugleich der erste Hinweis auf eine paraproteinämische Hämoblastose (Plasmocytom, Morbus WALDENSTRÖM und verwandte Erkrankungen). Gesichert wird die Diagnose einer Paraproteinämie durch immunoelektrophoretische Untersuchungen des Serums und/oder Urins.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Seren von 262 Paraproteinämien unter einheitlichen Standardbedingungen proteinanalytisch untersucht. Bei 627 Fällen = 65 % handelte es sich um eine IgG-, bei 175 Fällen = 18 % um eine IgA-, bei 118 Fällen = 13 % um eine IgM- und bei 13 Fällen = 1 % um eine Doppelparaproteinämie folgender Konstellation:

3-mal eine IgAK- und IgGK-, 1-mal eine IgAL- und IgGK-, 1-mal eine IgAK- und IgAL-, 2-mal eine IgAL- und IgGL-, 1-mal eine IgAK und IgMK-, 2-mal eine IgGK- und IgGK-, 1-mal eine BJK- und BJK-, 1-mal eine IgMK- und IgMK- und 1-mal um eine IgAL- und atypische Paraproteinämie.

13 Fälle = 3 % hatten eine isolierte BENCE-JONES-Proteinurie. Berücksichtigt man nur die IgG-, IgA- und IgM-Fälle, so erhält man als Prozentrelation folgende Werte, die den relativen Serumkonzentrationen der einzelnen Immunglobuline bei altersentsprechendem Normalkollektiv gleichen:

angepasste elektrophoretische Verteilung von 760 Paraproteinen



angepasste elektrophoretische Verteilung von normalen Immunglobulinen



CAF - Elektrophorese - Standardnormkurve

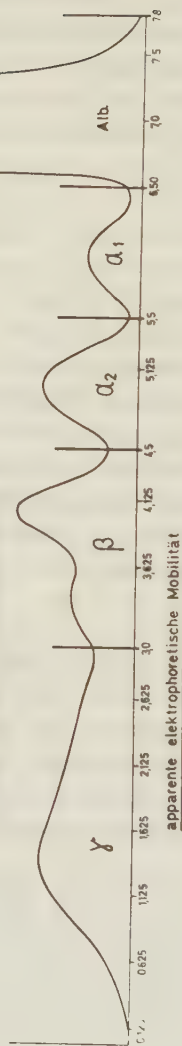


Abb.12. Angepasste elektrophoretische Verteilung der M-Gradienten bei Paraproteinen und Konzentration der Immunglobuline im Normalserum.

IgG : 68 %, IgA : 19 % und IgM : 13 %. Die Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Paraproteinämieklassen stimmt mit der Rangordnung der Konzentrationsgröße ihrer korrespondierenden Immunglobuline völlig überein: IgG > IgA > IgM > IgD > IgE. Bei 717 Paraproteinen wurde der Leicht-Kettentyp bestimmt. Für die Gesamtparaproteinämien betrug das Verhältnis Kappa : Lambda 1,7 : 1, für IgG-Paraproteinämie 1,7 : 1, für IgA-Paraproteinämie 1 : 1, für IgM-Paraproteinämien 4 : 1, für mikromolekulare Paraproteine 1,7 : 1 und für Doppelparaproteinämien 2,5 : 1. Zwischen der Kappa : Lambda-Verteilung der IgM- und den übrigen Paraproteinämien besteht ein signifikanter Unterschied. Mit Ausnahme der IgM-Paraproteinämien und Doppelparaproteinämien stimmen die Kappa : Lambda-Verteilungen der Paraproteine mit denen der normalen Immunglobuline überein. Bei 530 IgG-, 145 IgA- und 86 IgM-Paraproteinämien wurde die Konzentration des M-Gradienten anhand des Gesamteiweißes und der durch CAF-Elektrophorese gewonnenen Relativprozentwerte ermittelt. Die Konzentration des M-Gradienten variiert zwischen 0,4 - 11 g%, mit einem Mittelwert von $3,1 \pm 2,0$ g%. Somit ist das Gesamteiweiß bei Paraproteinämien signifikant höher als bei den Normalpersonen. 100 Paraproteinämie-Seren wurden sowohl mit der CAF- als auch mit der Papier-Elektrophorese untersucht. Im Gegensatz zu den erhobenen Befunden von Normalseren und Seren von Patienten mit polyclonaler Hyper-Gammaglobulinämie waren die Relativprozentwerte des M-Gradienten, gewonnen durch CAF-Elektrophorese, mit denen, gewonnen durch Papier-Elektrophorese, nahezu identisch.

Bei 35 IgG-, 143 IgA-, 86 IgM- und 13 Doppelparaproteinämien sowie bei 29 Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung wurde das Gesamteiweiß bestimmt. Der Mittelwert betrug bei IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien 9,0 g% mit einer Standardabweichung von $\pm 2,4$ und war somit signifikant höher als bei den Normalpersonen. Außer den Patienten mit BENCE-JONES-Proteinbildung zeigten 61 % der Patienten eine

Hyperproteinämie über 8 g%. Somit kann Hyperproteinämie als ein typischer Befund bei paraproteinämischen Hämoblastosen bezeichnet werden. Bei Patienten mit BENJEC-JONES-Plasmocytom bestand entweder eine Normo- oder eine Hypoproteinämie. Bezüglich der Häufigkeit der Hypo-, Normo- und Hyper-Proteinämie konnte zwischen IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämien keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Als weitere typischen Befunde wurde eine signifikante Verminderung der absoluten Albuminkonzentration und Erhöhung der Alpha₂-Globuline bei allen Paraproteinämien festgestellt.

Zwischen folgenden Variablen konnte keine statistisch zu sichernde Beziehung festgestellt werden: Albumin- und M-Konzentration, Albumin-Konzentration und Mobilität des M-Gradienten, Gesamteiweiß des M-Gradienten, Gesamteiweiß und Albumin-Konzentration, Gesamteiweiß und Mobilität des M-Gradienten.

Die elektrophoretische Häufigkeitsverteilung der IgG- und IgM-Paraproteine lassen sich aufgrund der durchgeführten statistischen Tests durch eine angepaßte Normalverteilungskurve zweiter Art und die IgA-Paraproteine durch eine Normalverteilung erster Art darstellen. Die elektrophoretische Verteilung des M-Gradienten bzw. der Paraproteine erstrecken sich wie die der normalen Immunglobuline von Alpha₂- bis in den langsamen Gamma-Bereich. Die angepaßte elektrophoretische Häufigkeitsverteilung der M-Gradienten zeigt mit denen der entsprechenden normalen Immunglobulin-Klassen eine deutliche Ähnlichkeit. Die häufigsten IgG-Paraproteine kommen im Gamma-Bereich, die häufigsten IgA-Paraproteine im Gamma/Beta-Bereich, die häufigsten IgM-Paraproteine im Gamma₂₋₁-Bereich vor. Aus der elektrophoretischen Mobilität des Paraproteins kann jedoch keine Aussage über seine Klassenzugehörigkeit gemacht werden. Obwohl die angepaßte elektrophoretische Häufigkeitsverteilung der M-Gradienten eine deutliche Ähnlichkeit mit denen der entsprechenden normalen Immunglobulin-Klassen zeigt,

besteht nach strenger statistischer Testung ein signifikanter Unterschied zwischen der nicht angepaßten Verteilungskurve der IgG- bzw. IgA-Paraproteine und der der normalen IgG- bzw. IgA-Globuline. Die Hypothese gleicher Verteilung zwischen den normalen IgM-Globulinen und den IgM-Paraproteinen kann nach durchgeführten statistischen Testen nicht abgelehnt werden.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADAMS, W.S., E.L.ALLING, I.S.LAWRENCE:
Multiple myeloma: Its clinical and laboratory
diagnosis with emphasis and electrophoretic
abnormalities.
Amer.J.Med. 6: 141 (1949)
2. ADAMS,W.S., E.L.ALLING, I.S.LAWRENCE:
Multiple myeloma.
J.Lab.clin.Med. 40: 519 (1952)
3. ADNER,P.L. a. C.-B.LAURELL:
A case of myeloma with a pathological protein
in the alpha₁-globulin fraction.
Scand.J.Haemat. 2: 253 (1965)
4. ARTENSTEIN,M.S., BELLANTI,J.A., E.L.BUESCHER:
Identification of the antiviral substances in
nasal secretions.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117: 558 (1964)
5. ASKONAS,B., K.WILLIAMSON:
Balanced heavy and light chain synthesis in immune
tissue and disulphide bound formation in IgG assembly.
Nobel Symposium 3: 36,9 (1967)
6. AUGENER,W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen.
H.Peeters (Ed.), Proc. XIIth Colloq. Protides Biolog.
Fluids, Brügge 1964, Elsevier Amsterdam 1965, S. 363
7. AXELSSON,U., R.BACHMANN, J.HÄLLEN:
Frequency of pathological proteins (M-component)
in 6995 sera from an adult population.
Acta Med.Scand. 179: 235 (1966)
8. AXELSSON,U. a. J.HÄLLEN:
Familial occurrence of pathological serum-proteins of
different globulin groups.
Lancet 2: 369 (1965)
9. AXELSSON,U., J.HÄLLEN:
The frequency of pronounced polyclonal hyper-
gamma-globulinemia in a random population.
Acta Med.Scand. 179: (Suppl. 445) 97 (1966)
10. BACHMANN,R.:
The diagnostic significance of the serum concentration
of pathological proteins (M-components).
Acta med.Scand. 178: 801 (1965)

11. BACHMANN, R.:
Serum gamma-D-globulin in conditions with pathological proteins (M-components) and in mononucleosis.
Nobel Symp. 3: 605 (1967)
12. BACHMANN, R. a. C.-B.LAURELL:
Electrophoretic an immunologic classification of M-components in serum.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. (Suppls.) 69-73: 11 (1966)
13. BECKER, W., W.RAPP, H.G.SCHWICK, K.STÖNIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-
proteinen durch Immunpräzipitation.
Z.klin.Chem. 6: 113 (1968)
14. BERGSAGL, D.E., Ph.J.MIGLIORE a. K.M.GRIFFITH:
Myeloma proteins and the clinical response to Mephalan
therapy.
Science 148: 376 (1965)
15. BERNIER, G.N. a. J.J.CEBRA:
Frequency distribution of alpha, gamma, kappa and
lambda polypeptide chains in human lymphoid tissues.
J.Immunol. 95: 246 (1965)
16. BILSKI-PASQUIER, G., R.ZITTOUN et J.C.HOMBERG:
Paraproteinemies IgG et IgA non myelomateuses.
Extrait: La Semaine des Hôpitaux 44: 145 (1968)
17. BING, J.:
Further investigation on hyperglobulinemia.
I. (Occurrence and degree of hyperglobulinemia in
the various diseases. - The ratio between hyper-
globulinemia, hyperproteinemia and hypoalbuminemia.
- The formolgelreaction).
Acta med.Scand. 103: 547 (1940)
18. BJÖRNBOE, M.:
19. BOECKER, W. u. M.KNEDEL:
Diagnostik und klinische Verlaufsformen des
Plasmozytoms.
Münch.med.Wschr. 94: 504 (1952)
20. BRAUN, H.J. u. F.W.ALY:
Die Diagnostik des D-Plasmozytoms.
Dtsch.med.Wschr. 94: 114 (1969)

21. FRAUNSTEINER, H., F. GABL, B. LEDERER, D. PASTNER,
A. PROBST u. P. RHOMBERG:
Thymustumor mit extremer Lymphopenie und Atrophie
des lymphatischen Gewebes bei normaler Plasmazell-
zahl und mit Auftreten einer monoklonalen IgM(Lambda)-
Vermehrung.
Schweiz. Med. Wschr. 98: 1188 (1968)
22. BRITTINGER, G. u. E. KÖNIG:
Zur Klinik der Paraproteinämien.
Schweiz. Med. Wschr. 95: 1584 (1965)
23. BURTIN, P., B. GUILBERT et D. BUFFE:
Deux cas de myélome à immunoglobuline D.
Clin. Chim. Acta 13: 675 (1966)
24. CAGGIANO, V., J. CUTTNER a. A. SOLOMON:
Myeloma proteins, Bence-Jones proteins and normal
immunoglobulins multiple myeloma.
Blood 30: 265 (1967)
25. CARBONE, P., L. KELLERHOUSE, E. GEHAN:
Plasmacytic myeloma. A study of the relationship
of survival to various clinical manifestations and
amomatous protein type in 112 patients.
Amer. J. Med. 42: 937 (1967)
26. CARDON, L. a. D. H. ATLAS:
Incidence and causes of hyperproteinemia. A study
of 4.390 cases.
Arch. Intern. Med. 71: 377 (1943)
27. CAWLEY, L. P.:
Electrophoresis and immunelectrophoresis.
Little, Brown and Co. Boston 1969
28. CHESTER, W.:
Multiples Myelom und Hypoproteinämie.
Z. klin. Med. 124: 466 (1933)
29. CHODIRKER, W. B., T. B. TOMASI:
Gamma-Globulins: Quantitative relationships in human
serum and novascular fluids.
Science 142: 1080 (1963)
30. COHEN, S. a. R. R. PORTER:
Heterogeneity of the peptide chains of gamma-globulin.
Biochem. J. 90: 278 (1964)
31. COOPER, A. G., S. I. CHAVIN, E. C. FRANKLIN:
Predominance of single chain, subclass in cold agglutinin
heavy chains.
Immunochemistry 7: 479 (1970)

32. COOPER, A.G., A.G. STEINBERG:
InV allotypes of cold agglutinin kappa chain.
J. Immunol. 104: 1108 (1970)
33. CRANDALL, R.B., J.J. CEBRA a. C.A. CRANDALL:
The relative proportions of IgG, IgA- and IgM-
containing cells in rabbit tissues during experi-
mental trichinosis.
Immunology 12: 147 (1967)
34. GREYSEL, R., J.M. FINE, J. GROULADE a. H. BETUEL:
Etude immunochimique de 463 sérums contenant une
paraprotéine.
In: Protides of the biological fluids. Proceedings
of the XI Colloquium, Bruges, 1963, pp. 97.
H. Peeters (Ed.), Elsevier Publishing Co.,
Amsterdam-London-New York (1964)
35. GREYSEL, C.R., J.M. FINE u. P. MOREL:
Etude biochimique de quelques formes atypiques de
dysprotéinémies.
Rev. Hémat. 14: 238 (1959)
36. DAHM, K.:
Hypoprotéinémie bei Plasmocytom.
Medizinische 125 (1958)
37. DAMESHEK, W., F. GUNZ:
Clinical features of multiple myeloma and
macroglobulinemia in leukemia.
Grune and Stratton Inc. New York (1964)
38. DAMACCO, F. a. J. WALDENSTRÖM:
Bence-Jones proteinuria in benign monoclonal
gammopathies.
Acta med. Scand. 184: 403 (1968)
39. DANON, F., J.P. CLAUVEL a. M. SELIGMANN:
Les paraprotéines de type IgG et IgA en dehors de
la maladie de Kahler.
Rev. franc. Et. clin. Biol. 12: 681 (1967)
40. DANON, F. u. M. SELIGMANN:
Etudes sur les "paraprotéinémies" de type gamma et
beta-2A sans évidence de myélomes multiples.
Abstracts of the Xth Congress of Internat. Soc.
Haematology, Stockholm 1964. Abstracts D:11
41. DERYCKE, C., J.M. FINE a. G.A. BOFFA:
Dysglobulinémies "essentiellles" chez les sujets âgés.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 5: 729 (1965)

42. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
S. 165 (1968)
43. DORKEN, H., I. VOLLMER:
Epidemiology of multiple myeloma.
Arch. Geschwulstforsch. 31: 30 (1968)
44. DRIVSHOLM, A.:
Cytometric studies on myeloma cells; turnover rate
of paraproteins in myelomatosis. Myelomatosis,
a clinical and biochemical study of 105 cases.
Acta Med. Scand. 176: 79, 257 und 509 (1964)
45. ELLMAN, L. L. a. K. J. BLOCH:
Heavy chain disease. Report of seventh case.
New England J. Med. 278: 1195 (1968)
46. ENGEL, R. a. A. FRANK:
Die Immunelektrophorese in der Differentialdiagnose
paraproteinämischer Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 90: 1281 (1965)
47. EPSTEIN, W. V., S. W. FANG a. M. TAM:
Naturally occurring macroglobulin antibody of foetal
origin in the normal human newborn.
Immunology 10: 259 (1966)
48. ERIKSEN, N.:
Serum macroglobulin levels in relation to age, sex
and disease.
J. Lab. Clin. Invest. 51: 521 (1958)
49. ESSER, H.:
Über seltene Befunde beim Plasmozytom.
Klin. Wschr. 28: 535 (1950)
50. FAHEY, J. L.:
Heterogeneity of myeloma proteins.
J. Clin. Invest. 42: 111 (1963)
51. FAHEY, J. L.:
Structural basis for the differences between type I
and type II human gamma-globulin molecules.
J. Immunol. 91: 448 (1964)
52. FAHEY, J. L.:
Antibodies and immunoglobulins. I. Structure and function.
JAMA 194: 71 (1965)
53. FAHEY, J. L.:
Antibodies and immunoglobulins. II. Normal development
and changes in disease.
JAMA 194: 255 (1965)

54. FAHEY, J.L., M.E. LAWRENCE:
Quantitative determination of 6,6S-gamma-globulins,
beta_{2A}-globulins and gamma₁-macroglobulins in human serum.
J.Immunol. 91: 597 (1963)
55. FAHEY, J.L. a. A. SOLOMON:
Two types of gamma-myeloma proteins, beta_{2A}-myeloma
proteins, gamma₁-macroglobulins and Bence-Jones
proteins identified by two groups of common antigenic
determinants.
J.clin.Invest. 42: 811 (1963)
56. FATEH-MOGHADAM, A., R. LAMERZ, J. EISENBURG, M. KNEDEL:
Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose
und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen.
Kl.Wschr. 47: 129 (1969)
57. FEINLEIB, M., B. Mac MAHON
Duration of survival in multiple myeloma.
J.nat.Canc.Inst. 24: 1259 (1960)
58. FEIZI, T.:
Lambda chain in cold agglutinins.
Science 156: 1111 (1967)
59. FINE, J.M., C. DERYCKE, G. BILSKI-PASQUIER et G. MARCHAL:
Dysglobulinémies atypiques et dysglobulinémies
essentielles.
Proc.Xth Congr.Int.Soc.Haematol. Stockholm 1964
60. FRANKLIN, E.C.:
Two types of gammaIA-globulin in sera from normals
and patients with multiple myeloma.
Nature 195: 393 (1962)
61. FRANKLIN, E.C.:
Structure of antibodies.
Textbook of Immunopathology 3: 25 (1967)
62. FRANKLIN, E.C., J. LÖWENSTEIN, B. BIGELOW a. M. MELTZER:
Heavy chain disease. A new disorder of serum gamma
globulins.
Amer.J.Med. 37: 332 (1964)
63. GABL, F., H. WACHTER:
Charakterisierung von Paraproteinen durch Papier-
und Immunelektrophorese.
Wien.klin.Wschr. 73: 205 (1961)
64. GESCHICKTER, C.F., M.M. COPELAND:
Multiple myeloma.
Arch.Surg. 16: 807 (1928)

65. GLEICHMANN, E. u. H. DEICHER:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen im Serum
bei entzündlichen Leberkrankheiten. I. Normalwerte
und Untersuchungen im Verlauf der akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 46: 171 (1968)
66. GLENCHUR, H., H. H. ZINNE MANN, W. H. HALL:
A review of 51 cases of multiple myeloma.
Arch. int. Med. 103: 173 (1959)
67. GRABAR, P., C. A. WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange
des protéines. Application au sérum sanguin.
Biochim. Biophys. Acta 10: 193 (1953)
68. GRASSMANN, W., K. HANNIG:
Ein einfaches Verfahren zur Analyse der Serumproteine
und anderer Proteingemische.
Naturwissenschaften 37: 496 (1950)
69. GRASSMANN, W., K. HANNIG, M. KNEDEL:
Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung
der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch. med. Wschr. 76: 333 (1951)
70. GUGLIELMO, R. Di., P. RUGGIERT:
La malattia die Waldenström (Reticulose linfoide
disprotidemica)
Relazione presentata al XIV Congr. della Società
Italiana di Ematologia, Roma.
Roma: E. M. E. S. 1956
71. GUTMAN, A. B.:
The plasma proteins in Disease.
In: Advances in protein chemistry, 4: pp. 155,
M. L. Anson and J. T. Edsall, Eds., Acad. Press,
New York, 1948
72. GUTMAN, A. B., E. B. GUTMAN, R. JILLSON a. R. D. WILLIAMS:
Acid-base equivalence of the blood in diseases
associated with hyperglobulinemia: with special
reference to lymphogranuloma inguinale and multiple
myeloma.
J. clin. Invest. 15: 475 (1936)
73. GUTMAN, A. B., D. H. MOORE, E. B. GUTMAN, V. McCLELLAN a.
E. A. KABAT:
Fractionation of serum proteins in hyperproteinemia,
with special reference to multiple myeloma.
J. clin. Invest. 20: 765 (1941)

74. HÄLLEN, J.:
Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components)
in the aged.
Acta med.Scand. 173: 737 (1963)
75. HÄLLEN, J.:
Discrete gammaglobulin-(M)-components in serum clinical
study of 150 subjects without myelomatosis.
Acta med.scand. 462: 29 (1966)
76. HAFERKAMP, O., D.SCHLETTWEIN-GSELL, H.G.SCHWICK,
K.STÖRIKO:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer
Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.
Klin.Wschr. 44: 725 (1966)
77. HAFERKAMP, O., D.SCHLETTWEIN-GSELL, H.G.SCHWICK,
G.STÖRIKO:
Serum protein in an aging population with particular
reference to evaluation of immune globulins and
antibodies.
Gerontologia 12: 30 (1966)
78. HAMMACK, W.J.:
Idiopathie paraproteinemia.
Clin.Res. 13: 274 (1965)
79. HAMMACK, W.J., F.E.BOLDING a. W.B.FROMMEYER, Jr.:
The dysgammaglobulinemic syndrome.
Ann.Int.Med. 50: 288 (1959)
80. HAMMARSTEN, G., G.LINDGEN, B.OLHAGEN a. R.ORDELL:
Hyperglobulinemia with a unique thermolabile gamma-
component.
Acta med.scand. 123: 50 (1945)
81. HARBOE, M., J.DEVERILL a. H.C.GODAL:
Antigenic heterogeneity of Waldenström type
gammaM-globulins.
Scand.J.Haemat. 2: 137 (1965)
82. HARBOE, M., R.v.FURTH, H.SCHUBOTHE, K.LIND a.
R.S.EVANS:
Exclusive occurrence of kappa chains in isolated
cold haemagglutinins.
Scand.J.Haemat. 2: 259 (1965)
83. HARBOE, M., K.LIND:
Light chain types of transiently occurring cold
haemagglutinins.
Scand.J.Haemat. 3: 269 (1966)

84. HARRISON, J., J. BLAINNEY, J. HARDWICKE, D. S. ROWE,
J. SOOTHILL:
Proteinuria in multiple myeloma.
J. clin. Sci. 31: 95 (1966)
85. HART, J. S., M. C. LAWRENCE, S. E. RITZMANN a. W. C. LEVIN:
II. Hyper- and hypoproteinemias. 1. Hyperproteinemia.
Correlation of elevated total serum protein values
and their responsible globulin fractions with various
polyclonal and monoclonal gammopathies. A study of
173 sera.
Texas Rep. Biol. Med. 23: 445 (1965)
86. HARTMANN, F.:
Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens von Serum- und
Urineiweiß beim Plasmozytom.
Dtsch. Arch. klin. Med. 196: 161 (1949)
87. HEREMANS, J. F.:
Immunochemical studies on proteins pathology.
The immunoglobulin concept.
Clin. chim. Acta 4: 639 (1959)
88. HEREMANS, J. F.:
Les globulines sériques du système gamma.
Brüssel, Arsacia (1960)
89. HEREMANS, J. F.:
Die biologische Bedeutung des exokrinen IgA-Immunglobulins.
Behringwerke-Mitt. 1969, N. G. Elmert, Marburg
90. HEREMANS, J. F., M.-Th. HEREMANS:
Immunelektrophoresis.
In: Studies on "abnormal" serum M-components in myeloma,
macroglobulinemia and related disease.
Acta med. scand. (Suppl.) 367: 27 (1961)
91. HOBBS, J. R., G. M. SLOT, C. H. CAMPBELL, J. T. SCOTT,
D. CROWTHER a. H. T. SWAN:
Six cases of gamma-D myelomatosis.
Lancet 17: 618 (1966)
92. HOHENWALLNER, W., F. GABL:
Zur Vergleichbarkeit der Papier- und Acetatfolien-
elektrophorese.
Wien. klin. Wschr. 82: 809 (1970)
93. HUHNSTOCK, K.:
Paraproteinurien mit negativem Ausfall des Albustix-
Testes.
Klin. Wschr. 40: 1009 (1962)

94. HUHNSTOCK, K., J. MEISER u. H. WEICKER:
Biochemische und cytologische Kontroll-Untersuchungen bei symptomarmen Paraproteinämien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70: 227 (1964)
95. HURLIMANN, J. a. E. MARTIN:
Paraprotéines sanguines et diversité des états cliniques d'accompagnement.
Praxis 51: 428 (1962)
96. INNES, I., J. NEWALL:
Myelomatosis.
Lancet I: 237 (1961)
97. IMHOF, J. W., R. E. BALLIEUX, H. POEN a. N. MUL:
Clinical considerations in paraproteinemia.
Abstracts Xth Congr. Internat. Soc. Haemat., Stockholm 1964, D: 15
98. JENSEN, K. B.:
Immunochemical determination of serum concentrations of albumin, IgG and IgM.
Proc. 14th Coll. Protides biol. Fluids 677 (1967)
Brügge 1966
99. JIM, R. T. S.:
An electrophoretic study of the abnormal proteins in urine, peripheral venous and Bone Marrow sera in multiple myeloma.
Blood 12: 56 (1957)
100. JIM, R. T. S. a. R. C. STEINKAMP:
Macroglobulinemia and its relationship to other paraproteins.
J. Lab. clin. Med. 47: 540 (1956)
101. JOHANSSON, S. G. O., H. BENNICH:
Immunological studies of an atypical immunoglobulin.
Immunology 13: 381 (1967)
102. KAPPELER, R., A. KREBS, G. RIVA:
Klinik der Makroglobulinämie Waldenström,
Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur.
Helv. med. Acta 25: 54 (1958). Benno Schwabe, Basel
103. KINDLER, U., G. PIETREK u. G. HÜNING:
Gamma D-Plasmocytom.
Dtsch. med. Wschr. 95: 2275 (1970)
104. KLEMM, D.:
Erscheinungsbild paraproteinämischer Erkrankungen.
Fortschr. Med. 24: 941 (1966)

105. KLEMM, D.:
Die paraproteinämischen Hämoblastosen.
Erg. Inn. Med. u. Kinderheilkunde
Springer Vlg. N.F. 26: 109 (1967)
106. KLEMM, D., H. SCHUBOTHE, H. HEIMPEL u. H. D. KASEMIR:
Gamma-D-Paraproteinämie bei Plasmozytom.
Klin. Wschr. 45: 590 (1967)
107. KLIMA, R., H. BREITENBACHER-DÄUBNER u. H. RIEDER:
Myelomähnliche Paraproteinämie bei Osteomyelosklerose.
Wien. Z. inn. Med. 43: 189 (1962)
108. KNEDEL, M.:
Über ein präparatives Elektrophoreseverfahren mit
Kartonpapier als Trägermaterial.
Blut 5: 65 (1959)
109. KNEDEL, M., A. FATEH-MOGHADAM:
Über das sog. Alpha₂-Plasmocytom
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75: 692 (1969)
110. KNEDEL, M., A. FATEH-MOGHADAM, R. LAMERZ:
Über benigne Verlaufsformen von Gamma-G-Para-
proteinämie.
Arch. klin. Med. 214: 311 (1968)
111. KOCH, D. u. U. KINDLER:
Über eine "inkonstante, atypische Paraproteinämie"
Dtsch. med. Wschr. 92: 838 (1967)
112. KOHN, J.:
Electrophoretic and immunological studies on some
body fluids in normal and pathological conditions
and a preliminary communication on the separation of
proteins of the fluids.
Proc. VIIth Coll. Bruges 1959, p. 67
Ed. H. Peters Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1960
113. KORMAN, S., C. CORCORAN, S. FINE, S. W. LIPPINCOTT:
Comparison of labeled beta and gamma globulin
metabolism in multiple myeloma.
J. Lab. clin. Med. 59: 371 (1962)
114. KUNKEL, H. G.:
Macroglobulins and high molecular weight antibodies.
In: The Plasma Proteins, I. Isolation, Characteri-
zation and Function, Putnam F. W., Ed., pp. 279 (1960)
Acad. Press., N.Y. and London
115. KYLE, R. A., E. D. BAYRD, B. F. MCKENZIE u. F. J. HECK:
Diagnostic criteria for electrophoretic patterns
of serum and urinary proteins in multiple myeloma.
JAMA 174: 245 (1960)

116. KYLE, R.A., F.T. NOBREGA:
Multiple myeloma in Olmsted country, Minnesota
1945 - 1964.
Blood 33: 739 (1969)
117. LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, M. KNEDEL:
Vortrag: Arbeitsgemeinschaft der Laboratoriumsärzte,
Deutschland 1970.
Ergebn. Lab. Med. 1971
118. LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, M. KNEDEL, D. MENSING:
Über das Bence-Jones-Plasmocytom.
Münch. med. Wschr. 110: 2427 (1968)
119. LARSON, D.L., B.S. TOMLINSON:
Quantitative antibody studies in man. II. The relation
of the level of serum proteins to antibody production.
J. Lab. clin. Med. 39: 129 (1952)
120. LAURELL, C.-B.:
Paper electrophoretic pattern after protein staining.
Acta med. Scand. (Suppl.) 367: 9 (1961)
121. LAURELL, C.-B. a. J.F. HEREMANS:
Comparison between electrophoretic patterns and hexose
content of different immunological types of M-components.
In: Studies on "abnormal" serum globulins (M-components)
in myeloma, macroglobulinemia and related diseases.
Acta med. Scand. (Suppl.) 367: 101 (1961)
122. LAURELL, C.-B. a. J. SNIGUROWICZ:
The frequency of kappa and lambda chain in pathologic
serum gammaG, gammaA, gammaD and gamma microglobulins.
Scand. J. Haemat. 4: 46 (1967)
123. LAURENTIUS, P.:
Multiples Myelom im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 73: 95 (1938)
124. LEE, B.J., L. KORNGOLD a. M.J. WEINER:
Mephalan and antigenic type of Bence-Jones proteins
in myeloma.
Science 149: 564 (1965)
125. LEVIN, W.C., S.E. RITZMANN, J.P. SEEUWEN a. L. NANINGA:
Some properties of beta2A-myeloma proteins.
Clin. chim. Acta 10: 12 (1964)
126. LOHSS, F., A. HILLMANN-ELIES u. G. HILLMANN:
Myelom-Plasmaproteine, II. Mitteilung.
Z. Naturforsch. 8b: 619 (1953)

127. LOHSS, F. u. G. HILLMANN:
Myelom-Plasmaproteine. 4. Mitt. zur Immunochemie
der Alpha- und Beta-Myelome.
Z. Naturforsch. 8b: 706 (1953)
128. LONGSWORTH, L., T. SHEDLOWSKI, D. A. McINNES:
Electrophoretic patterns of normal and
pathological human blood serum and plasma.
J. exp. Med. 70: 399 (1939)
129. LÜDIN, H.:
Zur Kenntnis der Eiweißstoffwechselstörung beim
Plasmozytom.
Schweiz. med. Wschr. 77: 190 (1947)
130. McFARLANE, D. E.:
Multiple myeloma: A study of 40 cases with special
reference to the incidence and laboratory diagnosis.
J. clin. Path. 19: 266 (1966)
131. McMAHON, B., W. CLARK:
The incidence of multiple myeloma.
J. chron. Dis. 4: 508 (1956)
139. MÄHR, G., K. ROMMEL, W. KNETH:
Paramyloidose mit Karpaltunnelsyndrom bei Bence-Jones-
Plasmocytom.
Dtsch. med. Wschr. 91: 2166 (1966)
133. MÄRKI, H. H. u. R. SIEGENTHALER:
Zur Frequenz und Bedeutung der rudimentären Para-
proteinämie.
Ber. a. d. Kantonspit. Winterthur Nr. 25 (1965)
134. MÄRKI, H. H. a. F. WUHRMANN:
Rudimentäre Paraproteinämie. Eine Frühform des
multiplen Myeloms?
Schweiz. med. Wschr. 93: 1381 (1963)
135. MÄRKI, H. H. u. F. WUHRMANN:
Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämien.
Klin. Wschr. 43: 85 (1965)
136. MÄRKI, H. H., F. WUHRMANN u. A. LAEGIADDER:
Zur Bedeutung der immunoelektrophoretischen
Typendifferenzierung von Gamma2-Myelomparaproteinen.
Klin. Wschr. 43: 677 (1965)
137. MANCINI, G., A. O. CARBONARA, J. F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2: 235 (1965)

- 138: MANCINI, G., P. VAERMAN, A. O. CARBONARA, J. F. HEREMANS:
A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins.
Protides of biological fluids (1963),
Elsevier Publication Co. 11: 370 (1964)
- 139: MANDEL, M. A., R. ASOFSKY:
Studies of thoracic duct lymphocytes of mice.
I. Immunoglobulin synthesis in vitro.
J. Immunol. 100: 363 (1968)
- 140: MANNIK, M. a. H. G. KUNKEL:
Classification of myeloma proteins, Bence-Jones-proteins and macroglobulins in to two groups on the basis of common antigenic characters.
J. exp. Med. 116: 859 (1962)
- 141: MANNIK, M. a. H. G. KUNKEL:
Two major types of normal 7S-gammaglobulin.
J. exp. Med. 117: 213 (1963)
- 142: MASSON, P. L., J. F. HEREMANS:
Molecular size of gammaA-immunoglobulin from bronchial secretions.
Biochim. Biophys. Acta 120: 172 (1966)
- 143: MASSON, P. L., J. F. HEREMANS, C. DIVE:
Studies of the proteins of secretions from two villous tumours of the rectum.
Gastroenterologia (Basel) 105: 270 (1966)
- 144: MASSON, P. L., J. F. HEREMANS, J. PRIGNOT:
Studies of the proteins of human bronchial secretions.
J. Biochim. biophys. Acta 111: 466 (1965)
- 145: MEISER, J. u. K. HUHNSTOCK:
Atypische Paraproteinosen.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. pp 821 (1967)
- 146: MELCHERS, F.:
Die Bildung von Antikörpern.
In: Molekular-Biologie, Wieland T. u. G. Pfeleiderer,
Umschau Vlg. Frankfurt a. M., S. 269 (1969)
- 147: MICHAUX, J. L. a. J. F. HEREMANS:
Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia.
Amer. J. Med. 46: 562 (1969)
- 148: MICHOT, F.:
Gamma-D-Plasmozytom und progressive Muskeldystrophie, eine Kombination von zwei seltenen Krankheitsbildern.
Schweiz. med. Wschr. 98: 1598 (1968)

149. MIGITA, SH. a. F.W.PUTNAM:
Antigenic relationship of Bence-Jones proteins,
myeloma globulins and normal human gamma-globulins.
J.exp.Med. 117: 81 (1963)
150. MITCHELL, G.F., J.F.A.P.MILLER:
Immunological activity of thymus and thoracic duct
lymphocytes.
Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 59: 296 (1968)
151. MICHISON, N.A.:
Antigen recognition responsible for the induction
in vitro of the secondary response.
Cold Spring Harbour Symp. quant.Biol. 32: 431 (1967)
152. MOERLER, M.:
Über das sogenannte Alpha₂-Plasmocytom.
Inaug.Diss.München (1969)
153. MOORE, D., E.KABAT, A.GUTMANN:
Bence-Jones proteinemia in multiple myeloma.
J.clin.Invest. 22: 67 (1943)
154. MÜLLER, H.E.:
Quantitative immunologische Bestimmungen,
Gelfiltrationsanalysen und Immunelektrophoresen
bei Paraproteinosen.
Z.Immunforsch. 133: 357 (1967)
155. MUL, N.A.J., J.W.IMHOF, R.E.BALLIEUX a. H.POEN:
Monoclonal and diclonal gammopathies.
Acta med.scand. 441: 102 (1965)
156. NICHOLAS, T., T.MACRIS, J.DONALDCAPRA, G.J.FRANKEL,
H.L.JOACHIM, H.SATZ, M.S.BRUNO:
A lambda light chain cold agglutinin-cryomacroglobulin
occurring in Waldenström's macroglobulinemia.
Amer.J.Med. 48: 524 (1970)
157. NORBERG, R.:
The immunoglobulin content of normal serum.
Acta med.scand. 181: 485 (1967)
158. NORDENSON, N.G.:
Myelomatosis a clinical review of 310 cases.
Acta med.scand. 179: Suppl: 445, 178 (1966)
159. OGRYZLO, M.A., M.MacLACHLAN, J.A.DAUPHINEE a.
A.A.FLETCHER:
The serum proteins in health and disease. Filter
paper electrophoresis.
Amer.J.Med. 26: 596 (1959)

160. OLHAGEN, B. u. A. LILJESTRAND:
Persistently elevated erythrocyte sedimentation
rate with good prognosis.
Acta med. scand. 151: 441 (1955)
161. OLHAGEN, B., B. TORELL, P. WISING:
The endocellular nucleic acid distribution and
plasma protein formation in myelomatosis.
Scand. J. clin. Lab. Invest. I: 49 (1949)
162. OSSERMANN, E. F.:
Natural history of multiple myeloma before radio-
logical evidence of disease.
Radiology 71: 157 (1958)
163. OSSERMANN, E. F.:
Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects.
New Engl. J. Med. 261: 1006 (1959)
164. OSSERMANN, E. F.:
Mephalan and antigenic type of Bence-Jones proteins
in myeloma.
Science 149: 564 (1965)
165. OSSERMANN, E. F. a. D. P. LAWLOR:
Abnormal serum and urine proteins in thirty-five
cases of multiple myeloma, as studied by filter
paper electrophoresis.
Amer. J. Med. 18: 462 (1955)
166. OSSERMANN, E. F. a. D. LAWLOR:
Immunelectrophoretic characterization of the serum
and urinary proteins in plasma cell myeloma and
Waldenström's macroglobulinemia.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94: 93 (1961)
167. OSSERMANN, E. F., K. TAKATSUKI:
Plasma-cell myeloma: Gamma-globulin synthesis and
structure.
Medicine 42: 357 (1963)
168. OWEN, D. M.:
Multiple myeloma. A review based on 98 cases.
Geriatrics 20: 1048 (1965)
169. OWEN, J. A., W. R. PITNEY a. J. F. O'DEA:
Myeloma serum electrophoretic patterns in conditions
other than myelomatosis.
J. clin. Path. 12: 344 (1959)
170. OWEN, J. A. u. W. D. RIDER:
Electrophoretic analysis of serum and urinary
proteins in the diagnosis of myelomatosis.
J. clin. Path. 10: 373 (1957)

171. PERLZWEIG, W.A., G.DELRUE a. C.GESCHICKTER:
Hyperproteinemia associated with multiple myeloma.
Report of an unusual case.
JAMA 9 : 755 (1928)
172. PERNIS, B.:
Celluläre Aspekte der Antikörpersynthese.
Klin.Wschr. 47: 1013 (1969)
173. PETERMANN, M.L.:
The plasma proteins.
Acad.Press, N.Y. 11: 310 (1960)
174. PICK, A.J. a. E.F.OSSERMANN:
Amyloidosis associated with plasma cell dyscrasia.
In: Amyloidosis. Mandema, E., L., Ruinen, J.H.Scholten
a. A.S.Cohen
Excerpta med.Found.Amsterdam pp. 100 (1969)
175. PORTER, F.S.:
Multiple myeloma in a child
J.Pediat. 62: 602 (1963)
176. PUTNAM, F.W.:
Aberrations of protein metabolism in multiple myeloma.
Interrelationship of abnormal serum globulins and
Bence-Jones protein.
Physiol.Rev. 37: 512 (1957)
177. PUTNAM, F.W., B.UDIN:
Proteins in multiple myeloma.
I. Physiochemical study of serum proteins.
J.biol.Chem. 202: 727 (1953)
178. RADL, J. a. J.MASOPUST:
Idiopathische Paraproteinämie.
Schweiz.med.Wschr. 94: 961 (1964)
179. RADL, J., J.MASOPUST, V.VORTEL u. M.TOUSSEK:
Paraproteinämie bei bösartigen Tumoren.
Z.ge.inn.inn.Med. 20: 107 (1965)
180. RAJEWSKY, K., E.ROTTLÄNDER:
Tolerance specificity and the immune response to lactic
dehydrogenase isoenzymes.
Cold Spring Harbour Symp., Quant.Biol. 32: 547 (1967)
181. RAMSBOTT, C., H.GERHARTZ, P.OBRECHT:
Survival of untreated and treated plasmocytoma
patients.
Blut 14: 217 (1967)

182. RAMOT, B., M. SALOMI:
Myelomatosis (Letter to the editor).
Lancet II: 725 (1961)
183. REINER, M., K. G. STERN:
Electrophoretic studies on the protein distribution
in the serum of multiple myeloma patients.
Acta haemat. (Basel) 9: 19 (1953)
184. REMINGTON, J. S., A. LIETZE, A. L. ZIMMERMANN:
Serum proteins and antibody activity in human nasal
secretions.
J. clin. Invest. 43: 1613 (1964)
185. RENTSCH, I.:
Gamma-D-Plasmozytom.
Med. Welt 20: 1304 (1968)
186. RITZMANN, S. E. a. W. C. LEVIN:
Differentiation of "true" and "spurious" macro-
globulinemias associated with high RA-factor activity.
J. Lab. clin. Med. 62: 1008 (1963)
187. RITZMANN, S. E. a. W. C. LEVIN:
Polyclonal and monoclonal gammopathies
Lab. Synopsis, Hoechst Pharmaceutical, 2: 9 (1967)
188. RITZMANN, S. E., R. H. THURM a. W. C. LEVIN:
Alpha-2-myeloma - the fallibility of arbitrary
classifications of myeloma proteins.
Texas Rep. Biol. Med. 21: 74 (1963)
189. RIVA, G.:
Das Serumeiweißbild.
H. Huber, Bern/Stuttgart (1957 und 1960)
190. RIVA, G.:
Die klinische Bedeutung des Serumeiweißbildes.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66: 291 (1960)
191. RIVA, G.:
Idiopathische und Begleitparaproteinämien.
Helv. med. Acta 31: 285 (1964)
192. RIVA, G.:
Die Bedeutung des Serumeiweißbildes in der
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Schweiz. med. Wschr. 94: 1706 (1964)
193. ROSER, H.:
Bemerkungen zum Nachweis von Paraproteinämien und
ihrer klinischen Bedeutung.
Dtsch. med. Wschr. 93: 1324 (1968)

194. ROULET, D.L.A., G.A.SPENCLER a. A.HÄSSIG:
Immunophoretical studies on paraproteins.
VoxSang. 7: 281 (1962)
195. ROWE, D.S. a. J.L.FAHEY:
A new class of human immunoglobulins. I. A unique
myeloma protein.
J.exp.Med. 121: 171 (1965)
196. ROWE, D.S. a. J.L.FAHEY:
A new class of human immunoglobulins. II. Normal
serum IgD.
J.exp.Med. 121: 185 (1965)
197. RUBINSTEIN, M.A.:
Multiple myeloma as a form of leucemia.
Blood 4: 1049 (1949)
198. RUFFIE, R., J.de BOISSEZON, Ch.AYROLLES:
Les maladies de Kahler à paraprotéines de Bence-Jones.
Rev.Rhum. 30 (1963)
199. RUNDLES, R.W., G.R.COOPER a. R.W.WILLETT:
Multiple myeloma. IV. Abnormal serum components
and Bence-Jones proteins.
J.clin.Invest. 30: 1125 (1951)
200. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Vlg. 1968, Heidelberg-New York
201. SANDKÜHLER, St.:
Zur Klinik der Plasmocytomniere.
Dtsch.Arch.klin.Med. 193: 434 (1948)
202. SANDKÜHLER, St.:
Klinischer und elektrophoretischer Beitrag zur
Kenntnis der Pathophysiologie des Plasmozytoms.
Dtsch.med.Wschr. 74: 1563 (1949)
203. SCHEIDEGGER, J.J.:
Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse.
Internat.Arch.Allergy 7: 103 (1955)
204. SCHEIFFARTH, F., H.GÖTZ, L.JUCHELKA:
Über die Bedeutung immunoelektrophoretischer Befunde
bei der Myelomkrankheit.
Med.Klin. 61: 744 (1966)
205. SCHEURLIN, P.G.:
Untersuchungen über die heterogene Zusammensetzung
von Plasmocytom-Gamma-Globulinen.
Z.Naturforsch. 17b: 598 (1962)

206. SCHEURLLEN, P.G.:
Heterogenität des Plasmocytom-Gamma-Globulins.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 68: 520 (1962)
207. SCHEURLLEN, P.G.:
Atypische Gammaglobuline bei nicht hämatologischen
Erkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 69: 451 (1963)
208. SCHEURLLEN, P.G.:
Serumeiweißbefunde beim Bence-Jones Plasmocytom
Dtsch.med.Wschr. 90: 1756 (1965)
209. SCHNEIDER, W.:
Seltene Paraproteinämien.
Dtsch.med.Wschr. 92: 2172 (1967)
210. SCHOBEL, B. u. F.WEWALKA:
Paraproteinämie ohne klinisch nachweisbarem Plasmocytom
oder Morbus Waldenström
Dtsch.Arch.klin.Med. 207: 85 (1961)
211. SCHOBEL, B. u. F.WEWALKA:
Temporäre "Kryptogenetische" Paraproteinämie.
Schweiz.med.Wschr. 95: 1301 (1965)
212. SCHWICK, H.G., W.BECKER:
Humoral antibodies in older humans.
bayer-Symp. I "Current problems in immunology"
Springer Vlg. Berlin-Heidelberg-New York, p. 253
(1969)
213. SELIGMANN, M.:
Données générales sur la classification et la structure
des immunoglobulines humaines.
C.A.N.DO.med.; AHO1 c.Le Poumon et le Coeur,
T. 25, pp. 521 (1969)
214. SELIGMANN, M., F.DANON, D.HUREZ, E.MIHAESCO a.J.L.
PREUD'HOMME:
Alpha-chain disease: A new immunoglobulin abnormality.
Science 162: 1396 (1968)
215. SHEPHERD, H.G., C.C.MASON:
Normal electrophoretic values for human serum proteins
eluted from cellulose acetate membranes.
Amer.J.clin.Path. 43: 464 (1965)
216. SMITH, E.:
Non-myelomatous paraproteinemia.
Clin.res.Proc. 5: 158 (1957)

217. SNAPPER, I., A. KAHN:
Myelomatosis.
S. Karger, Basel-München-London-New York, 1971
218. SNAPPER, I., L. B. TURNER, H. L. MOSCOVITZ:
Multiple myeloma.
Grune & Stratton, New York, 1953
219. SOLOMON, A. a. J. L. FAHEY:
Bence-Jones proteinemia.
Amer. J. Med. 37: 206 (1964)
220. SPENGLER, G. A., R. PFLUGHAUPT, V. LOPEZ u. S. BARANDUN:
Gamma-D-Paraproteinämie. Kasuistischer Beitrag
anhand von zwei Beobachtungen.
Schweiz. med. Wschr. 97: 170 (1967)
221. SPENGLER, G. A., L. A. ROULET, R. BÜTLER, A. HÄSSIG,
G. R. RIVA:
Zur Antigenanalyse von Paraproteinen.
Schweiz. med. Wschr. 90: 1262 (1960)
222. STEINMANN, B.:
Über azurophile stäbchenförmige Einschlüsse in
den Zellen eines multiplen Myeloms.
Dtsch. Arch. klin. Med. 185: 49 (1939)
223. STOOPE, J. W., R. E. BALLIEUX a. H. A. WEYERS:
Paraproteinemia with secondary immune globulin
deficiency in an infant.
Pediatrics 29: 97 (1962)
224. STUDER-WOBMANN, E. a. F. KOLLER:
Paraproteinemia, Bence-Jones proteinuria and
amyloidosis.
Acta med. Scand. (Suppl.) 445: 147 (1966)
225. SUNDERMANN, F. W., F. W. SUNDERMANN:
Serum proteins and the dysproteinemias.
Pitman Medical Publ. Co., Ltd. London,
J. B. Lippincott Co. 1964
226. TAKATUJI, K.:
Plasma cell myeloma and related diseases in Japan:
Clinical and immunochemical studies in M -components.
Acta hemat. Jap. 31: 636 (1968)
227. TALERMAN, A.:
Clinico-pathological study of multiple myeloma in
Jamaica.
Brit. J. Cancer 23: 285 (1969)

228. TISCHENDORF, F.W.:
Immunochemische Charakterisierung der L- und H-Ketten der monoklonalen Immunglobuline beim multiplen Myelom, M.waldenström und Heavy-Chain-Disease. Med.Welt 19: 2531 (1968)
229. TISELIUS, A.:
Electrophoresis of serum globulins. Biochem.J. 31: 313 (1937)
230. TOMASI, T.B., D.S.CZERMINSKI:
Immunological deficiency diseases in man. Brit.Defects orig.art.series 4: 270 (1968)
Ed.: Bergsma, D.
The National Foundations- March of Dimes, New York
231. TOMASI, T.B., E.M.TAN, A.SOLOMON, R.A.PRENDERGAST:
Characteristics of an immune system common to certain external secretion. J.exp.Med. 121: 101 (1965)
232. TOMASI, T.B., S.ZIGELBAUM:
The selective occurrence of gamma_{1A}-globulins in certain body fluids. J.clin.Invest. 42: 1552 (1963)
233. TURNER, M.W.:
Characterization of antibodies in normal human urine by gelfiltration and antigenic analysis. Protides biol. Fluids 12: 453 (1964)
234. TURNER, M.W., D.S.ROWE:
Characterization of human antibodies to salmonella typhi by gel-filtration and antigenic analysis. Immunology 7: 639 (1964)
235. VENTURO, V. et N.QUATRIN:
Studio un caso di myeloma IgD. Haematologica 51: 545 (1966)
236. VEYS, E.M., H.E.CLAESSENS:
Serum levels of IgG, IgM and IgA in rheumatoid arthritis. Ann.rheum.Dis. 27: 431 (1968)
237. VIDEBAECK, A.A. u. A.A.DRIVSHOLM:
Sekundaer paraproteinaemi. Nord.Med. 71: 124 (1964)
238. WALDENSTRÖM, J.:
Abnormal proteins in myeloma. Advanc.intern.Med. 5: 398 (1952)

239. WALDENSTRÖM, J.:
In Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der
Stoffwechselkrankheiten.
Thieme, Stuttgart, S. 479 (1957)
240. WALDENSTRÖM, J.:
Studies on conditions associated with disturbed
gamma-globulin formation (gammopathies).
241. WALDENSTRÖM, J.:
Clinical diagnosis and biochemical findings in material
of 296 sera with M-type, narrow, gamma-globulins.
Acta med.Scand. (Suppl.) 367: 110 (1961)
242. WALDENSTRÖM, J.:
Störungen der Gamma-Globulinsynthese.
Med.Klin. 36: 1509 (1962)
243. WALDENSTRÖM, J.:
Hypergammaglobulinemia as a clinical hematological
problem: A study in the gammopathies.
In: Progress in hematology, 3: 266 (1962)
Tocantins, L.M., (Ed.), Grune & Stratton, N.Y.
244. WALDENSTRÖM, J.:
The occurrence of benign essential monoclonal
(M-type) non macromolecular hypergammaglobulinemia
and its differential diagnosis. IV. Studies in gamma-
pathies.
Acta med.Scand. 176: 345 (1964)
245. WALDENSTRÖM, J.:
Diagnosis and treatment of multiple myeloma.
Grune & Stratton, New York, London (1970)
246. WEICHSELBAUM, P.E.:
An accurate and rapid method for the determination
of protein in small amount of blood serum and plasma.
Amer.J.clin.Path. 10: 40 (1946)
247. WEISE, W. u. M. KESSEL:
Symptomatische Paraproteinämien.
Kongr.Inn.Med.75: 689 (1969)
248. WHO
Malignant neoplasmas of lymphatic and haematopoietic
tissue.
Multiple myeloma (203) WHO Epidemiol.Vit.Statist.
Rep. 18: 414 (1965)
249. WIEDEMANN, E.:
L'électrophorèse.
Rev.hémat. 3: 251 (1948)

250. WIEDERMANN, D., B. WIEDERMANN, J. RADL, F. SKVARIL u. J. P. VAERMAN:
Über einen Fall von Immunglobulin-D-Plasmozytom.
Schweiz. med. Wschr. 97: 207 (1967)
251. WILLIAMS, R. C., R. C. BALLY a. R. B. HOWE:
Studies of benign serum M-components.
Amer. J. Med. Sci. 257: 275 (1969)
252. WILLIAMS, R. C., Jr., R. D. BRUNNING a. F. A. WOLLHEIM:
Light-chain disease. An abortive variant of multiple myeloma.
Ann. Intern. Med. 65: 471 (1966)
253. WINTROBE, M. M. a. M. V. BUELL:
Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease.
Bull. Hopkins. Hosp. 52: 156 (1933)
254. WOLF, R. E., S. E. RITZMANN a. W. C. LEVIN:
Disorders associated with hyper-gamma-globulinemia and high rheumatoid factor activity: "True" and "Pseudo" paraproteinemias.
Texas Rep. Biol. Med. 24: 527 (1966) (Abstr.)
255. WOLLHEIM, F. A. a. J. SNIGUROWICZ:
Studies on the macroglobulins of human serum. IV. The frequency of light chain types kappa and lambda in polyclonal and monoclonal gamma-M.
Scand. J. haemat. 4: 111 (1967)
256. WUHRMANN, F.:
Über Dysproteinämien und Paraproteinämien, wie die Klinik sie heute sieht.
Path. 1315 Verh. Dtsch. Ges. Path. 32: 5 (1948)
257. WUHRMANN, F.:
Über Paraproteinämien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 55: 284 (1949)
258. WUHRMANN, F., H. H. MÄRKI:
Pathogenese und klinische Bedeutung der Dysproteinämie und Paraproteinämie.
Materia Medica 14: 227 (1962)
259. WUHRMANN, F. u. H. H. MÄRKI:
Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Vlg. Schwabe und Co. Stuttgart/Basel (1963)
260. WUHRMANN, F., Ch. WUNDERLY:
Die Bluteiweißkörper des Menschen.
1. Aufl. 1947, 2. Aufl. 1951, 3. Aufl. 1957,
Benno Schwabe, Basel

261. WUHRMANN, F., Ch. WUNDERLY a. F. HUGENTOBLE:
Über Bluteiweißuntersuchungen bei 60 Fällen von
Plasmocytom und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch. med. Wschr. 74: 481 (1949)
262. WUHRMANN, F., Ch. WUNDERLY u. P. de NICOLA:
Bluteiweißuntersuchungen bei 200 Krankheitsfällen.
Z. klin. Med. 147: 73 (1950)
263. WUHRMANN, F., Ch. WUNDERLY u. E. WIEDEMANN:
Über das Alpha-Globulin-Plasmozytom.
Schweiz. med. Wschr. 8: 180 (1948)
264. ZAWADZKI, Z. A. a. G. A. EDWARDS:
Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical
feature of multiple myeloma and morbus Waldenström.
Amer. J. Med. 42: 76 (1967)
265. ZAWADZKI, Z. A., G. A. EDWARDS:
M-components in immunoproliferative disorders.
Amer. J. clin. Path. 48: 418 (1967)
266. ZAWADZKI, Z. A. a. R. J. RUBINI:
D-myeloma.
Arch. intern. Med. 119: 387 (1967)

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk und Herrn Priv. Doz. Dr. A. Fateh - Moghadam möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Gewährung eines Arbeitsplatzes in der Klinik danken.

Für die Befunde über die Leicht-Kettenzugehörigkeit der Paraproteine, für die großzügige Hilfe und die vielen Anregungen danke ich ganz besonders herzlich Herrn Priv. Doz. Dr. Fateh-Moghadam.

Herrn Dr. R. Lamerz möchte ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

L E B E N S L A U F

Am 26.5.1945 wurde ich, Vassiliki-Katherine Tsirimbas geb. Siaterlis, als zweites Kind des Urologen Dr. med. Christos Siaterlis und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Maria Siaterlis geb. Barlos, in Athen geboren.

Volksschule und Humanistisches Gymnasium besuchte ich in Athen, wo ich 1963 meine Reifeprüfung mit der Gesamtnote "Ausgezeichnet" ablegte.

Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München, nachdem ich die Feststellungsprüfung beim Studienkolleg in München bestanden hatte.

Im Wintersemester 1965 brach ich aus familiären Gründen mein Studium ab und exmatrikulierte mich. Im Sommersemester 1967 konnte ich mein Studium fortsetzen und immatrikulierte mich erneut. Nach einem 13-semesterigen Studium habe ich am 13.6.1972 die ärztliche Prüfung mit dem Gesamturteil "Sehr gut" bestanden und am 28. Juni 1972 vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Berechtigung zur Betätigung als Medizinalassistent erhalten.

